

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Doctorado en Medicina y Cirugía**



***“UTILIDAD DE LA DETERMINACIÓN PREOPERATORIA DE LOS NIVELES  
SÉRICOS DE MR-PROADRENOMEDULINA PARA PREDECIR LA  
NECESIDAD DE SOPORTE ORGÁNICO POSTOPERATORIO EN CIRUGÍA  
ONCOLÓGICA ABDOMINAL”***

***TESIS DOCTORAL***

**Fernando Ramasco Rueda**

**Madrid, 2020**

**DIRECTORES:**

**Prof. FERNANDO GILSANZ RODRÍGUEZ**

**Dr. ANTONIO PLANAS ROCA**

## **AGRADECIMIENTOS**

Mis agradecimientos a todas las personas que han hecho posible con su ayuda directa y con su aliento, que esta tesis doctoral haya sido llevada a cabo con éxito.

A mi tutor en la UAM y director de esta tesis Profesor Fernando Gilsanz, por haber aceptado dirigirla, haber dedicado su valioso tiempo a mejorarla y por sus buenos consejos y sabiduría para la realización y redacción de esta tesis doctoral.

A mi jefe de servicio y director de esta tesis Dr. Antonio Planas por haber aceptado dirigirla, por su apoyo constante durante estos años de su realización, por las innumerables conversaciones, repasos y consejos para mejorarla sin importar el tiempo dedicado, su perfeccionismo traducido en su dedicación desinteresada, y sobre todo por honrarme con su amistad.

A la Dra. Rosa Méndez por su apoyo y colaboración generosa en la realización de esta tesis, en la ayuda en la recogida e interpretación de los datos, redacción y corrección del manuscrito, por su ilusión, ideas y empeño en que saliera adelante, y por su aliento y amistad incondicional siempre.

A la Dra. Angels Figuerola por su colaboración inestimable en la interpretación de los datos de esta tesis, por su tiempo y sus buenos consejos y por su amistad.

Al Dr. Emilio Maseda por su colaboración desde el inicio en este proyecto, por creer en la idea, animarme y ayudar a poner los medios para realizarla, y por su amistad.

A mis compañeros anesthesiólogos Eduardo Tamayo del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Carlos García Bernal del Hospital Universitario del Mar, Ana Montero del Hospital Universitario La Paz y a los anesthesiólogos de sus hospitales que colaboraron en la recogida de datos, por su trabajo, esfuerzo, colaboración, y paciencia, sin la cual no hubiera sido posible haber llegado hasta aquí.

A la Dra. Natalia Pascual y al Servicio de Análisis Clínicos por su colaboración en el complejo procesamiento de las muestras de MR-ProADM procedentes de 4 hospitales, y por sus buenos consejos en el proceso de elaboración de esta tesis.

A Carlos Pastorini por su inestimable ayuda en el procesamiento de los datos y en la redacción de la tesis, siempre con buen ánimo y dispuesto.

A los compañeros anesthesiologists y residentes en formación, especialmente a los que ayudaron en la recolección de datos. Siempre he sentido el apoyo de mis compañeros y su orgullo compartido por la realización de esta tesis doctoral.

A Francisco Javier Perez y Juan Fernando Diaz de Thermofisher por haber creído en este proyecto de investigación.

A Maria, mi mujer, por todo el tiempo robado, por su apoyo constante e incondicional, su cariño, y por la ilusión que le hace esta tesis, a mis hijos Pedro y Amalia por entender lo importante que es esta tesis doctoral para mi, ser alegres y valientes y sentirse orgullosos de mi siempre.

A mis padres Emiliano (QEPD) y Mariche y a mi hermano Roberto, por mi educación compartida en ser siempre mejor, con voluntad e inteligencia, siendo generoso, y haciendo mejor al mundo que me rodea. Y a toda mi familia directa y política por estar orgullosos de mí.

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

<b>ABREVIATURAS.....</b>	<b>IX</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS .....</b>	<b>X</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS.....</b>	<b>XII</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>XIII</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>XIX</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>1. Medicina perioperatoria centrada en el paciente de alto riesgo.....</b>	<b>2</b>
1.1 Aumento del número de cirugías y de la expectativa de vida.....	2
1.2 Mortalidad perioperatoria global.....	2
1.3 Mortalidad en relación con las complicaciones perioperatorias.....	3
1.4 Fallo orgánico y necesidad de soporte orgánico perioperatorio (SOP).....	4
<b>2. Escalas de riesgo y biomarcadores.....</b>	<b>5</b>
2.1 Importancia de las escalas de valoración del riesgo perioperatorio.....	5
2.2 Escala ASA (American Society of Anesthesiologists).....	6
2.3 Índice de Riesgo Cardíaco Revisado (IRCR).....	7
2.4 Modelos de predicción de riesgo con variables intra y postoperatorias.....	8
<b>3. Biomarcadores.....</b>	<b>9</b>
3.1 ¿Qué es un biomarcador?.....	9
3.2 Péptidos natriuréticos y valoración del riesgo perioperatorio.....	10
3.3 Troponinas y valoración del riesgo perioperatorio.....	11
3.4 Otros biomarcadores para predecir el riesgo perioperatorio.....	12
<b>4. Región Media de la ProAdrenomedulina (MR- ProADM).....</b>	<b>13</b>
4.1 Generalidades.....	14
4.2 Acciones de la Adrenomedulina (ADM).....	15
4.3 Cuantificación de la MR-ProADM en el Laboratorio.....	17
4.4 Variabilidad analítica y niveles normales de MR-ProADM.....	18
4.5 MR-ProADM como biomarcador.....	19
4.5.1 MR-ProADM en neumonía grave y urgencias.....	19
4.5.2 MR-ProADM en sepsis.....	20
4.5.3 MR-ProADM y función cardiovascular.....	21

4.5.4 MR-ProADM y fallo orgánico.....	22
4.5.5 MR-ProADM en el contexto perioperatorio.....	23
4.5.6 MR-ProADM en la predicción de la necesidad de Soporte Orgánico Postoperatorio (SOP). Estudio Piloto.....	24
<b>JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>25</b>
<b>HIPOTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>27</b>
<b>1. Hipótesis.....</b>	<b>28</b>
<b>2. Objetivos.....</b>	<b>28</b>
<b>MATERIAL Y METODOS.....</b>	<b>29</b>
<b>1. Diseño.....</b>	<b>30</b>
<b>2. Ámbito geográfico y población a estudio.....</b>	<b>30</b>
<b>3. Obtención de los niveles séricos preoperatorios de ProADM.....</b>	<b>32</b>
<b>4. Cálculo del tamaño muestral. Estudio piloto.....</b>	<b>32</b>
<b>5. Duración del Estudio y tiempo de seguimiento.....</b>	<b>33</b>
<b>6. Pacientes.....</b>	<b>33</b>
<b>7. Confidencialidad y Anonimato.....</b>	<b>33</b>
<b>8. Variables .....</b>	<b>34</b>
8.1 Variables Principales.....	34
8.2 Variables Secundarias.....	35
8.2.1 Preoperatorias.....	35
8.2.2 Intraoperatorias.....	36
8.2.3 Postoperatorias.....	37
<b>9. Metodología Estadística.....</b>	<b>38</b>
<b>10. Financiación.....</b>	<b>40</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>41</b>
<b>1. Análisis descriptivo .....</b>	<b>42</b>
1.1 Datos Demográficos.....	42
1.2 Tipo de cirugía y tiempo de duración de la intervención.....	42
1.3 Escalas Clínicas de Riesgo perioperatorio.....	43

1.4 Valores preoperatorios de MR-ProADM.....	45
1.5 Complicaciones postoperatorias.....	46
1.6 Estancia hospitalaria y mortalidad.....	46
<b>2. Soporte Orgánico Postoperatorio (SOP).....</b>	<b>47</b>
2.1 Incidencia de la necesidad de SOP.....	47
2.2 Asociación de la necesidad de SOP con variables preoperatorias.	
Análisis univariante.....	48
2.3 Asociación entre la necesidad de SOP y escalas de riesgo perioperatorias.	
Análisis univariante.....	49
<b>3. MR-ProADM y necesidad de SOP.....</b>	<b>50</b>
3.1 Determinación del punto de corte de riesgo para la necesidad de SOP.....	50
3.2 Asociación entre MR-ProADM $\geq 0,70$ nmol/L y SOP. Análisis multivariante...	52
3.3 Escala combinada de predicción de la necesidad de SOP.....	53
<b>4. Variables preoperatorias asociadas a MR-ProADM <math>\geq 0,70</math> nmol/L.....</b>	<b>55</b>
4.1 Análisis univariante.....	55
4.2 Análisis multivariante.....	57
<b>5. Análisis de la mortalidad postoperatoria.....</b>	<b>58</b>
5.1 Análisis univariante.....	58
5.2 Análisis multivariante.....	59
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>61</b>
1. Resultados principales.....	62
2. Caracterización de la población del estudio.....	62
3. Soporte Orgánico Postoperatorio (SOP) y resultados.....	64
4. MR-Pro-ADM como marcador de riesgo y de necesidad de SOP.....	65
5. MR-Pro-ADM y punto de corte predictor de riesgo para SOP.....	67
6. Escala combinada de MR-ProADM, POSSUM, y SAS para la predicción de SOP.....	70
7. Variables preoperatorias asociadas a valores preoperatorios de	
MR-ProADM $> 0,70$ nmol/L.....	71
8. Análisis de la mortalidad en los primeros 30 días de postoperatorio.....	71
9. Futuro de la MR-ProADM como biomarcador perioperatorio y	
líneas de futura investigación relacionadas con esta tesis doctoral.....	72

<b>10. Limitaciones del Estudio.....</b>	<b>74</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>75</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....</b>	<b>77</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>88</b>
1. Anexo 1: Hoja de Recogida de datos (versión en papel).....	89
2. Anexo 2: Hoja de Información al paciente y Consentimiento Informado.....	93
3. Anexo 3: Aprobación Comité de Ética de la Investigación.....	97
4. Anexo 4: Abstract 2018 Euroanesthesia. European Journal of Anesthesia.....	98
5. Anexo 5: Abstract 2019 Euroanesthesia. European Journal of Anesthesia.....	99
6. Anexo 6: Editorial Búsqueda de Biomarcadores (2017) en la Revista Española de Anestesia y Reanimación (REDAR).....	100
7. Anexo 7: Artículo Original Estudio Piloto MR-ProADM (2020) en la Revista Española de Anestesia y Reanimación (REDAR).....	102

## ABREVIATURAS

<b>ADM:</b>	Adrenomedulina
<b>AUC:</b>	Área bajo la curva
<b>ASA:</b>	Escala de Riesgo de la <i>American Society of Anesthesiologists</i>
<b>BNP:</b>	Péptido Natriurético Cerebral
<b>DE:</b>	Desviación estándar
<b>IC:</b>	Intervalo de confianza
<b>IRCR:</b>	Índice de Riesgo cardiaco Revisado (índice de Lee)
<b>MR-ProADM:</b>	Región Medial de la ProAdrenomedulina
<b>NT-proBNP:</b>	N-terminal pro-Péptido Natriurético Cerebral
<b>OR:</b>	Odds Ratio
<b>PCR:</b>	Proteína C Reactiva
<b>PCT:</b>	Procalcitonina
<b>POSSUM:</b>	Physiological and Operative Severity Score for Enumeration of Mortality
<b>POS</b>	Postoperative Organic Support
<b>ProADM:</b>	ProAdrenomedulina
<b>SOP:</b>	Soporte Orgánico Postoperatorio
<b>RCRI:</b>	Revised Cardiac Risk Index
<b>RIC</b>	Rango InterCuartil
<b>ROC:</b>	Características Operativas del Receptor/Curva
<b>SAS:</b>	Surgical Apgar Score
<b>TSR:</b>	Terapia de Sustitución Renal
<b>UCC:</b>	Unidad de Cuidados Críticos

## ÍNDICE DE TABLAS



<b>Tabla 1.</b> Resumen acciones de la Adrenomedulina.....	16
<b>Tabla 2.</b> Valores normales de MR-ProADM de pacientes sanos en función de su edad.....	18
<b>Tabla 3.</b> Estimación del riesgo quirúrgico en función del tipo de cirugía o intervención.....	31
<b>Tabla 4.</b> Escala POSSUM (Physiological and Operative Severity Score for Enumeration of Mortality).....	36
<b>Tabla 5.</b> Escala Surgical Apgar Score.....	36
<b>Tabla 6.</b> Procedimientos quirúrgicos: Frecuencia y Duración media de la intervención.....	43
<b>Tabla 7.</b> Escala ASA: número y porcentaje de los valores de la escala.....	43
<b>Tabla 8.</b> Índice de Riesgo Cardíaco Revisado (IRCR): número y porcentaje de pacientes con los valores del IRCR.....	44
<b>Tabla 9.</b> Surgical Apgar Score: número y porcentaje en la muestra estudiada de los valores de la escala.....	45
<b>Tabla 10.</b> Complicaciones postoperatorias: Frecuencia y porcentaje.....	46
<b>Tabla 11.</b> Número y porcentaje de la necesidad de SOP.....	48
<b>Tabla 12.</b> Asociación entre la necesidad de SOP y las variables preoperatorias analizadas.....	48
<b>Tabla 13.</b> Relación entre el Tipo de Cirugía y la necesidad de SOP.....	49
<b>Tabla 14.</b> Asociación entre las distintas Escalas de Riesgo Perioperatorio y la necesidad de SOP.....	50
<b>Tabla 15.</b> Características diagnósticas (estadísticos) de MR-ProADM $\geq 0,70$ nmol/L.....	51
<b>Tabla 16.</b> Análisis Univariante de la necesidad de SOP respecto a las variables perioperatorias estudiadas (demográficas, cirugías, escalas y MR- ProADM).....	52
<b>Tabla 17.</b> Análisis Multivariante de la necesidad de SOP respecto a las variables perioperatorias estudiadas (demográficas, cirugías, escalas y MR-ProADM).....	53
<b>Tabla 18.</b> Asociación con la necesidad de SOP de la combinación de variables predictivas.....	54
<b>Tabla 19.</b> Área bajo la curva ROC de las variables con asociación significativa independiente, y de las combinaciones predictivas creadas con esas variables.....	55
<b>Tabla 20.</b> Comparación entre los pacientes con MR-ProADM mayor o menor de 0,70 nmol/L respecto a las variables estudiadas (demográficas, tiempo de cirugía y escalas).....	56
<b>Tabla 21.</b> Análisis Univariante expresado en OR de tener una MR-ProADM preoperatoria $> 0,70$ nmol/L respecto a las variables estudiadas.....	56
<b>Tabla 22.</b> Análisis Multivariante de los niveles preoperatorios de MR-ProADM $\geq 0,70$ nmol/L respecto a las variables estudiadas (demográficas, cirugías y escalas).....	57
<b>Tabla 23.</b> Comparación entre los pacientes que fallecieron respecto a los que sobrevivieron	

a los 30 días, respecto a las variables estudiadas (demográficas, tiempo quirúrgico, escalas, MR- ProADM mayor de 0,70 nmol/L y necesidad de SOP).....	58
<b>Tabla 24.</b> Análisis Univariante expresado en OR, para las variables estudiadas asociadas a mortalidad postoperatoria a 30 días.....	59
<b>Tabla 25.</b> Análisis Multivariante de la mortalidad respecto a las variables estudiadas (demográficas, tiempo quirúrgico, escalas, MR- ProADM mayor de 0,70 nmol/L) y necesidad de SOP.....	60

## INDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Estructura Molecular de la MR-ProADM.....	13
<b>Figura 2.</b> Estructura de la Preproadrenomedulina y de la ProADM.....	14
<b>Figura 3.</b> Estructura de la ADM humana.....	16
<b>Figura 4.</b> ADM y MR-ProADM.....	17
<b>Figura 5.</b> MR-ProADM en el contexto de la estructura de la ADM.....	18
<b>Figura 6.</b> Distribución según el tipo de procedimiento quirúrgico de los pacientes de la muestra estudiada.....	42
<b>Figura 7.</b> Distribución de las frecuencias de los valores del índice de POSSUM en la población de la muestra estudiada.....	44.
<b>Figura 8.</b> Distribución de los valores preoperatorios de MR-ProADM en la muestra de la población estudiada.....	45
<b>Figura 9.</b> Incidencia de los distintos tipos de Soporte Orgánico Postoperatorio (ventilación mecánica, necesidad de aminos, terapia de sustitución renal).....	47
<b>Figura 10.</b> Curva ROC de los valores preoperatorios de MR- ProADM respecto a la necesidad de SOP.....	50
<b>Figura 11.</b> Comparación de las curvas ROC de las variables con asociación significativa con la necesidad de SOP y de la combinación de las mismas.....	54

## **RESUMEN**

# **UTILIDAD DE LA DETERMINACIÓN PREOPERATORIA DE LOS NIVELES SÉRICOS DE MR-PROADRENOMEDULINA PARA PREDECIR LA NECESIDAD DE SOPORTE ORGÁNICO POSTOPERATORIO EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA ABDOMINAL**

## **INTRODUCCIÓN**

La identificación precoz de pacientes de alto riesgo quirúrgico es un reto para tratar de mejorar los resultados tras cirugía mayor. La necesidad de Soporte Orgánico Postoperatorio (SOP) se correlaciona no solo con la mortalidad, sino también con la estancia y la utilización de recursos médicos, por lo tanto, el conocimiento preoperatorio de los factores de riesgo para desarrollar fallo orgánico y necesidad de SOP es importante para la estratificación del riesgo individual y para sugerir estrategias de tratamiento.

La aplicación de índices pronósticos y escalas de valoración de riesgo preoperatorias sirven para mejorar la capacidad de predicción, sin embargo, puede existir enfermedad *«clínicamente silenciosa»*, de origen cardiológico o no, que se refleja únicamente en la elevación de biomarcadores plasmáticos y se asocia con un aumento de la mortalidad en los pacientes quirúrgicos. La determinación preoperatoria de estos biomarcadores puede mejorar la capacidad de predicción de complicaciones, permitiendo una estratificación del riesgo precisa y dinámica a lo largo del periodo perioperatorio.

Los niveles plasmáticos de la Adrenomedulina (ADM) se elevan en diversas enfermedades como insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial o shock séptico, en los que la ADM puede desempeñar funciones protectoras a través de su actividad biológica

La determinación preoperatoria de la Región Media de la ProAdrenomedulina (MR-ProADM) puede proporcionar información útil para detectar pacientes de alto riesgo programados para cirugía no cardíaca.

## **HIPÓTESIS**

Los niveles séricos preoperatorios elevados de MR-ProADM se asocian a la necesidad de SOP y pueden ser útiles para la estratificación del riesgo perioperatorio.

## **OBJETIVOS**

El Objetivo Principal del trabajo ha sido comprobar si existe asociación entre niveles plasmáticos preoperatorios elevados de MR-ProADM y la necesidad de SOP tras cirugía programada oncológica abdominal, así como establecer el valor preoperatorio de MR-ProADM con el mejor compromiso de sensibilidad y especificidad para predecir la necesidad de SOP.

Los Objetivos Secundarios incluyeron la descripción de los niveles preoperatorios de MR-ProADM en pacientes programados para cirugía oncológica abdominal; comprobar si existió asociación entre la presencia de niveles preoperatorios elevados de MR-ProADM y otras variables preoperatorias como la edad, clasificación de la American Society Anesthesiology (ASA), Índice de Riesgo Cardíaco Revisado (IRCR), índice POSSUM y Surgical Apgar Score (SAS); identificar la incidencia de SOP y su posible asociación con los índices de riesgo preoperatorio; y determinar la mortalidad postoperatoria a 30 días y su posible asociación con la presencia de niveles plasmáticos preoperatorios elevados de MR-ProADM.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Estudio descriptivo, observacional, prospectivo de cohortes en pacientes programados para intervención quirúrgica de cirugía abdominal oncológica de riesgo intermedio y alto.

Se recogieron variables demográficas, escalas de riesgo perioperatorias (ASA, IRCR, Índice POSSUM y SAS), niveles plasmáticos preoperatorios de MR-ProADM (medidos mediante inmunoanálisis de fluorescencia), necesidad de SOP en los primeros 7 días de postoperatorio y mortalidad en los primeros 30 días.

El análisis estadístico se realizó con test paramétricos y no paramétricos, aceptando como significativo una  $p < 0,05$ . Con la finalidad de determinar la capacidad discriminativa de la elevación preoperatoria de los niveles plasmáticos de MR-ProADM para predecir la necesidad de SOP, se calculó el Área Bajo la Curva de Características Operativas (AUC-ROC).

Para identificar el valor de corte preoperatorio de Mr-ProADM como predictivo de la necesidad de SOP, se seleccionó el valor de MR-ProADM con la mejor combinación de sensibilidad y especificidad en la curva ROC.

Para determinar la asociación independiente entre el valor preoperatorio de MR-ProADM escogido mediante el análisis de la curva ROC, y la necesidad de SOP, se realizó un análisis de regresión logística multivariante.

## RESULTADOS

Un total de 370 pacientes fueron incluidos en esta tesis doctoral. El valor medio preoperatorio de MR-ProADM fue de  $0,81 \pm 0,65$  nmol/L, siendo la mediana de 0,66 nmol/L. Del total de pacientes estudiados, el 17% ( $n=63$ ) precisaron alguna de las medidas de SOP en la primera semana de postoperatorio.

Se analizó la curva ROC para asociación entre valores preoperatorios de MR-ProADM y la necesidad de SOP, obteniendo un AUC-ROC de 0,67 (IC95% 0,59-0,75). El valor de MR-ProADM preoperatorio, calculado mediante las coordenadas de la curva ROC, con el mejor compromiso de sensibilidad y especificidad para predecir la necesidad de SOP, resultó ser de 0,70 nmol/L. Para un valor de MR-Pro-ADM  $\geq 0,70$  nmol/L como punto de corte, el valor predictivo negativo para SOP fue del 91%.

El análisis multivariante confirmó los niveles preoperatorios de MR-ProADM  $\geq 0,70$  nmol/L como factor asociado a riesgo de necesidad de SOP, multiplicando el riesgo de SOP por 2,6 veces. Esta asociación fue independiente de la edad, el sexo, el tipo de cirugía y las puntuaciones obtenidas en las escalas de riesgo perioperatorias.

También resultaron factores independientes de riesgo de SOP la puntuación de SAS  $\leq 4$  (OR 5,3; IC 2,30-12,4;  $p < 0,05$ ) y del índice POSSUM  $\geq 28$  (OR 4,4; IC 2,09-9,16;  $p < 0,05$ ).

El análisis de regresión logística mostró que la presencia de niveles preoperatorios de MR-ProADM  $\geq 0,70$  nmol/L se asoció de forma independiente con la edad  $\geq 65$  años (OR 3; IC 1,85 – 4,99;  $p < 0,05$ ), con el valor de ASA  $\geq 3$  (OR 1,9; IC 1,11 – 3,09;  $p < 0,05$ ) y con un índice de POSSUM  $\geq 28$  (OR 2,0; IC 1,26 – 3,30;  $p < 0,05$ ).

La estancia media hospitalaria en los pacientes estudiados fue de  $16,5 \pm 33$  días y la mortalidad en los primeros 30 días de postoperatorio fue del 8,3% ( $n=32$ ). Los pacientes que precisaron SOP tuvieron 7,2 veces más riesgo de mortalidad en el primer mes de postoperatorio. El análisis multivariante no confirmó la presencia de niveles preoperatorios de MR-ProADM  $\geq 0,70$  nmol/L como factor de riesgo independiente de mortalidad.

## **DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES**

Nuestros resultados confirmaron la asociación existente entre niveles séricos preoperatorios elevados de MR-ProADM y necesidad de SOP en los primeros siete días de postoperatorio tras cirugía programada oncológica abdominal de riesgo intermedio y alto.

Escalas de valoración preoperatorias como ASA  $\geq 3$  y ICR  $\geq 2$ , no fueron factores independientes de riesgo de SOP.

Un aspecto interesante a destacar fue la descripción de los valores preoperatorios de MR-ProADM en la población quirúrgica oncológica, presentando estos pacientes un valor medio preoperatorio de MR-ProADM de 0,81 nmol/L. Solo el 7,6% de los pacientes de la serie presentaron valores por debajo de 0,41 nmol/L, valor medio descrito como normal en la población sana mayor de 55 años.

El valor preoperatorio de MR-ProADM con el mejor compromiso de sensibilidad y especificidad para predecir la necesidad de SOP fue de 0,70 nmol/L. Niveles preoperatorios  $\geq 0,70$



nmol/L confirmaron ser un factor de riesgo independiente para la necesidad de SOP, mientras que valores preoperatorios de MR-ProADM  $< 0,70$  nmol/L descartaron con alta probabilidad la aparición de fallo orgánico postoperatorio, dado que su valor predictivo negativo para la necesidad de SOP fue del 91%.

La mortalidad postoperatoria en la población estudiada fue del 8,3%. La necesidad de SOP resultó ser un factor independiente asociado a la mortalidad en el perioperatorio de cirugía oncológica abdominal de riesgo. El análisis multivariante no confirmó que la presencia de niveles preoperatorios de MR-ProADM  $\geq 0,70$  nmol/L fuesen un factor de riesgo independiente de mortalidad.

El perfil demostrado por la MR-ProADM en los resultados de este trabajo indica su utilidad en la predicción y estratificación del riesgo perioperatorio en la cirugía oncológica abdominal, resultando un marcador con un alto valor predictivo negativo, superior al 90%, para predecir la ausencia de necesidad de SOP en pacientes con valores preoperatorios  $< 0,70$  nmol/L.

## SUMMARY

# **USEFULNESS OF THE PREOPERATIVE DETERMINATION OF MR-PROADRENOMEDULLIN SERUM LEVELS TO PREDICT THE NEED FOR POSTOPERATIVE ORGANIC SUPPORT (POS) IN ABDOMINAL ONCOLOGICAL SURGERY**

## **INTRODUCTION**

The early identification of high-risk surgical patients is a challenge to try to improve the results after major surgery. The need for Postoperative Organic Support (POS) is correlated not only with mortality, but also with the stay and the use of medical resources, therefore, the preoperative knowledge of the risk factors for developing organ failure and the need for POS is important for individual risk stratification and to suggest treatment strategies.

The application of prognostic indices and preoperative risk assessment scales serve to improve the predictive capacity; however, there may be "clinically silent" disease, of cardiological origin or not, which is reflected only in the elevation of plasma biomarkers and is associated with an increase in mortality in surgical patients. Preoperative determination of these biomarkers can improve the ability to predict complications, allowing precise and dynamic risk stratification throughout the perioperative period.

Plasma levels of adrenomedullin (ADM) are elevated in various diseases such as heart failure, arterial hypertension or septic shock, in which ADM can perform protective functions through its biological activity. Preoperative determination of the Mid-Regional ProAdrenomedullin (MR-ProADM) fragment can provide useful information to detect high-risk patients scheduled for non-cardiac surgery.

## **HYPOTHESIS**

Elevated preoperative serum levels of MR-ProADM are associated with the need for POS and may be useful for perioperative risk stratification.

## **OBJECTIVES**

The main objective of the work has been to verify if there is an association between elevated preoperative plasma levels of MR-ProADM and the need for POS after programmed abdominal cancer surgery, as well as to establish the value of preoperative MR-ProADM with the best compromise of

sensitivity and specificity for predict the need for POS.

The Secondary Objectives included the characterization of the preoperative levels of MR-ProADM in patients scheduled for abdominal cancer surgery; to check if there was an association between the presence of high preoperative levels of MR-ProADM and other preoperative variables such as age, ASA classification, Revised Cardiac Risk Index (IRCR), POSSUM index and Surgical Apgar Scale (SAS); identify the incidence of POS and its possible association with preoperative risk indices; and to determine postoperative mortality at 30 days and its possible association with the presence of high preoperative plasma levels of MR-ProADM.

## **MATERIAL AND METHODS**

Descriptive, observational, prospective cohort study in patients scheduled for intermediate and high risk abdominal surgery.

Demographic variables, perioperative risk scales (ASA, IRCR and POSSUM index and SAS), preoperative plasma levels of MR-ProADM (measured by fluorescence immunoassay), need for POS in the first 7 postoperative days, and mortality in the first 30 days.

The statistical analysis was carried out with the parametric and non-parametric tests, accepting as significant a  $p < 0.05$ . In order to determine the discriminative capacity of the preoperative elevation of MR-ProADM plasma levels with the need for POS, the Area Under the Operational Characteristics Curve (AUC-ROC) was calculated.

To identify a possible preoperative cutoff value for Mr-ProADM as predictive of the need for POS, the MR-ProADM value with the best combination of sensitivity and specificity on the ROC curve was selected.

To determine the independent association between the preoperative value of MR-ProADM, chosen through the analysis of the ROC curve, and the need for POS, a multivariate logistic regression analysis was performed.

## RESULTS

A total of 370 patients were included in the study. The preoperative mean value of MR-ProADM was  $0.81 \pm 0.65$  nmol / L, the median being 0.66 nmol / L. Of the total number of patients studied, 17% (n = 63) required some of the POS measurements in the first postoperative week. The mean hospital stay in the patients studied was  $16.5 \pm 33$  days.

The ROC curve was analyzed for the association between preoperative MR-ProADM values and the need for POS, obtaining an AUC-ROC of 0.67 (95% CI: 0.59-0.75). The preoperative MR-ProADM value, calculated using the coordinates of the ROC curve, with the best compromise of sensitivity and specificity to predict the need for POS, was found to be 0.70 nmol. For a MR-Pro-ADM value  $\geq 0.70$  nmol / L as a cut-off point, the negative predictive value for PCOS was 91%.

The multivariate analysis confirmed that preoperative levels of MR-ProADM  $\geq 0.70$  nmol / L are an associated risk factor for the need for PCOS, presenting a 2.6 times higher risk of POS than those patients with lower levels. This association was independent of age, sex, type of surgery and the scores obtained on the perioperative risk scales.

Independent POS risk factors were also SAS  $\leq 4$  (OR 5.3; CI 2.30-12.4; p <0.05) and POSSUM index  $\geq 28$  (OR 4.4; CI 2.09- 9.16; p <0.05).

The logistic regression analysis confirmed that the presence of preoperative levels of MR-ProADM  $\geq 0.70$  nmol / L was independently associated with age  $\geq 65$  years (OR 3; CI 1.85 - 4.99; p <0.05), with the ASA value  $\geq 3$  (OR 1.9; CI 1.11 - 3.09; p <0.05) and with a POSSUM index  $\geq 28$  (OR 2.0; CI 1.26 - 3.30; p <0.05).

Mortality in the first 30 postoperative days was 8.3% (n = 32). The patients who required POS had a 7.2 times higher risk of mortality in the first postoperative month independently. Multivariate analysis did not confirm the presence of preoperative levels of MR-ProADM  $\geq 0.70$  nmol / L as an independent risk factor for mortality.

## DISCUSSION AND CONCLUSIONS

Our results confirmed the association between elevated preoperative serum levels of MR-ProADM and the need for POS in the first seven postoperative days after elective intermediate and high-risk abdominal cancer surgery.

Preoperative assessment scales such as ASA  $\geq 3$  and RCRI  $\geq 2$  were not independent risk factors for POS.

An interesting aspect of our study was the characterization of the preoperative values of MR-ProADM in the oncological surgical population, presenting a mean preoperative value of MR-ProADM was 0.81 nmol / L. Only 7.6% of the patients in the series had values below 0.41 nmol / L, a mean value described as normal in the population over 55 years of age.

The preoperative value of MR-ProADM with the best compromise of sensitivity and specificity to predict the need for POS was 0.7 nmol / L. Preoperative levels  $\geq 0.70$  nmol / L confirmed to be an independent risk factor for the need for POS, multiplying the risk by 2.6 times. Preoperative MR-ProADM values of less than 0.70 nmol / L highly likely rule out the appearance of postoperative organ failure since its negative predictive value for the need for POS was 91%.

Postoperative mortality in the study population was 8.3%. The need for POS was an independent factor associated with mortality in the perioperative period of risky abdominal cancer surgery. Multivariate analysis did not confirm that the presence of preoperative levels of MR-ProADM  $\geq 0.70$  nmol/L is an independent risk factor for mortality.

The profile demonstrated by MR-ProADM in the results of this work indicates its usefulness in predicting and stratifying perioperative risk in major abdominal cancer surgery, resulting in a marker with a high negative predictive value, greater than 90%, to predict the absence of need for POS in patients with preoperative values  $<0.70$  nmol / L.

## **INTRODUCCIÓN**

## **1. MEDICINA PERIOPERATORIA CENTRADA EN EL PACIENTE DE ALTO RIESGO.**

### **1.1 Aumento del número de cirugías y de la expectativa de vida**

El número de enfermedades tratadas mediante cirugía e intervencionismo crece sin cesar. Se estima que en el año 2012 se realizaron 312 millones de procedimientos quirúrgicos en el mundo, comparados con los 234 millones de procedimientos en 2004<sup>1</sup>. Estas cifras se concretan en países como Reino Unido (66 millones de habitantes), en más de 10 millones de procedimientos quirúrgicos al año y en España (46 millones de habitantes), en más de 5 millones de cirugías anuales, de las que aproximadamente el 50% se realizan de forma ambulatoria. Esto supone unas 11.000 intervenciones quirúrgicas por 100.000 habitantes (11%), con un aumento anual de casi un 3%<sup>2-4</sup>. La tasa de intervenciones quirúrgicas está en relación con la renta per cápita del país.

En países avanzados y emergentes, el incremento de la esperanza de vida y las mayores expectativas de los pacientes, conllevarán un crecimiento exponencial de la cirugía y de los procedimientos intervencionistas en los próximos años<sup>5,6</sup>. El aumento de la esperanza de vida, que en los países avanzados podría superar la barrera de los 90 años en 2030, estará asociado al aumento en el número de intervenciones quirúrgicas y al incremento de la fragilidad y comorbilidad de los pacientes, aumentando así la proporción de pacientes de alto riesgo quirúrgico<sup>7</sup>.

### **1.2 Mortalidad perioperatoria global**

El artículo más importante publicado en nuestro ámbito sobre mortalidad perioperatoria ha sido el European Surgical Outcomes Study (EUSOS)<sup>8</sup> realizado en el año 2011 en 28 países europeos, a partir de datos obtenidos en cerca de 50.000 pacientes adultos intervenidos de cirugía mayor no cardíaca que precisaron ingreso hospitalario durante al menos 24 horas. La mortalidad cruda registrada fue del 4% en los primeros 60 días del postoperatorio. Esa mortalidad osciló entre países desde un 2% a un 17%. En España la mortalidad de los pacientes incluidos en el EUSOS fue del 4,2%.

Aún asumiendo cifras de mortalidad en los primeros 30 días de postoperatorio de alrededor del 2% publicadas en otros estudios<sup>9</sup>, el número tan elevado y creciente de intervenciones



quirúrgicas, hace que miles de personas anualmente estén en riesgo de mortalidad perioperatoria. Si la mortalidad perioperatoria constituyera una categoría por sí misma, en los registros de mortalidad oficiales nacionales representaría una de las principales causas de muerte<sup>10</sup>.

### **1.3 Mortalidad en relación con las complicaciones perioperatorias**

Se estima que la incidencia de complicaciones perioperatorias en cirugía mayor es de alrededor del 15% y que sufrir alguna de esas complicaciones aumenta el riesgo de muerte tanto en el postoperatorio inmediato como a largo plazo<sup>11</sup>. Pero las poblaciones quirúrgicas son heterogéneas y hay grupos de pacientes de alto riesgo con una mortalidad perioperatoria significativamente superior a la media. Pearse et al.<sup>12</sup> observaron que el 80% de la mortalidad perioperatoria ocurrió en un grupo de pacientes que representaba el 12% de la serie, identificados como pacientes de alto riesgo. Analizando de manera más detallada este trabajo, se comprobó que los pacientes de alto riesgo tenían una edad más avanzada, eran sometidos a intervenciones quirúrgicas más complejas, asociaban comorbilidades o presentaban varias de estas circunstancias juntas, comparados con la población estándar. La tasa de mortalidad más alta (39%), ocurrió en la población ingresada en Unidades de Cuidados Críticos (UCC) tras haber recibido atención postoperatoria inicial en una planta de hospitalización convencional, en el contexto de fallo en el rescate de complicaciones postoperatorias.

La identificación precoz de los pacientes de alto riesgo se convierte así en un reto para tratar de mejorar los resultados.

Existe además una creciente evidencia de la influencia que tienen las complicaciones y el fallo orgánico durante el periodo perioperatorio en la mortalidad a largo plazo. Khuri et al.<sup>13</sup> objetivaron que el determinante más importante de la disminución de la supervivencia postoperatoria a largo plazo fue la aparición, en los 30 días posteriores a la intervención, de cualquiera de las complicaciones postoperatorias registradas, reduciendo la mediana de supervivencia en un 69%.

Todos estos datos suponen un punto de inflexión en la visión del manejo perioperatorio, poniendo el foco en la prevención de las complicaciones y en su temprana detección y tratamiento,

para mejorar la supervivencia<sup>14</sup>.

#### 1.4 Fallo orgánico y necesidad de Soporte Orgánico Perioperatorio (SOP)

La necesidad de Soporte Orgánico Postoperatorio (SOP) de cualquier índole se asocia no solo con un aumento de la mortalidad, sino también de la estancia hospitalaria y del consumo de recursos médicos. Lobo et al.<sup>15</sup> analizaron 587 pacientes ingresados en una UCC con necesidad de SOP en las primeras 24 horas tras cirugía, encontrando una mortalidad del 15%.

Por otra parte Pearse et al.<sup>12</sup>, destacan que más del 85% de los pacientes que fallecieron en los primeros 30 días de postoperatorio, no habían sido ingresados de manera electiva en una UCC, lo que mostraba que el riesgo individual puede subestimarse y los pacientes de alto riesgo no ser reconocidos.

De acuerdo con esto, poder reconocer precozmente al paciente de alto riesgo resulta importante para la detección de complicaciones y para establecer estrategias de tratamiento.

El SOP incluye tres aspectos:

1. **Fracaso renal**: Su incidencia estimada es del 2-18% de todos los pacientes hospitalizados y del 22-57% en pacientes ingresados en una UCC. El fracaso renal perioperatorio se asocia con mayor riesgo de sepsis, anemia, alteraciones de la coagulación, necesidad de ventilación mecánica y mortalidad postoperatoria, incluso tras la recuperación renal completa<sup>16</sup>.
2. **Soporte respiratorio postoperatorio**: Varios trabajos han analizado la incidencia de las complicaciones respiratorias graves en el periodo postoperatorio. Dentro del National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) se estudiaron 165.196 pacientes tras cirugía abdominal mayor, de los que el 5,8% sufrieron complicaciones respiratorias. Los predictores significativos para la necesidad de ventilación mecánica postoperatoria fueron la esofagectomía, puntuaciones elevadas en la escala ASA, estado funcional dependiente,

tiempo quirúrgico prolongado, edad  $\geq 80$  años, enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave, shock preoperatorio, ascitis y tabaquismo<sup>17</sup>. La necesidad de intubación postoperatoria no planificada y de soporte respiratorio en la cohorte estudiada fue del 1,5 %<sup>18</sup>.

3. **Terapia vasopresora en el periodo perioperatorio**: La hipotensión arterial perioperatoria se relaciona con daño miocárdico y lesión renal aguda, convirtiéndose en una causa evitable de disfunción orgánica y de mortalidad postoperatoria<sup>19</sup>. Sin embargo, la presión arterial es modificable durante el período perioperatorio utilizando fluidos y/o vasopresores. En este contexto, el ensayo INPRESS se desarrolló para comparar dos estrategias de manejo de la presión arterial en pacientes quirúrgicos de alto riesgo, demostrando que los pacientes tratados de forma individualizada para mantener una presión arterial sistólica dentro del 10% del valor de referencia utilizando una infusión continua de noradrenalina, presentaban una menor probabilidad de disfunción orgánica postoperatoria a los 30 días (RR 0,66; IC95% 0,52–0,84)<sup>20</sup>.

Finalmente, mencionar la **sepsis** como una complicación grave con una incidencia estimada del 1,5% en el postoperatorio de cirugía mayor, aumentando su frecuencia con la complejidad de la cirugía y la comorbilidad del paciente. La mortalidad postoperatoria asociada a la sepsis puede llegar al 40%<sup>21</sup>, permaneciendo como factor independiente asociado a mayor riesgo de mortalidad perioperatoria<sup>22</sup>.

## 2. ESCALAS DE RIESGO Y BIOMARCADORES.

### 2.1 Importancia de las escalas de valoración del riesgo perioperatorio.

El término “riesgo” implica la presencia de uno o más factores que aumentan la probabilidad de consecuencias adversas<sup>23</sup>. Constituye una medida de probabilidad estadística de que en un futuro se produzca un acontecimiento no deseado e implica que la presencia de un factor aumenta la probabilidad de que ocurran consecuencias adversas. La medida de esta probabilidad constituye el

“enfoque de riesgo”. Valorar el riesgo preoperatorio supone evaluar a un paciente para poder definir un plan anestésico-quirúrgico cuyo objetivo primordial será disminuir la morbilidad relacionada con el procedimiento.

Los índices pronósticos y las escalas de valoración de riesgo sirven para mejorar la capacidad de predicción sobre el curso y gravedad de la enfermedad de un paciente, agrupando en una única variable numérica una serie de datos clínicos sencillos de obtener, objetivos, cuantificables y seleccionados tras haber demostrado ser factores de riesgo independientes mediante un análisis de regresión. Esto permitiría modificar su tratamiento y poder racionalizar los recursos de cada hospital.

Las funciones principales de una escala de riesgo o un índice pronóstico son:

- Realizar previsiones pronósticas.
- Calcular el porcentaje de mortalidad.
- Modular la intensidad y el tipo de tratamiento a aplicar.
- Comparar resultados entre diferentes poblaciones.
- Homogeneizar los grupos en investigación clínica.
- Informar al paciente de la morbilidad a la que va a ser expuesto.

A las preguntas de ¿qué nivel de precisión predictivo es adecuado para los propósitos de estratificación de riesgo? y ¿cuál es la probabilidad de que los clínicos utilicen en la práctica diaria las escalas descritas en la literatura como útiles para predecir el riesgo perioperatorio?, Moonesinghe et al.<sup>11</sup> establecieron que los modelos de riesgo que incorporan muchas variables pueden ser más precisos, pero es menos probable que se incorporen de manera habitual en la evaluación preoperatoria que otras escalas de desempeño similar que utilicen pocos datos. La experiencia clínica sugiere que es menos probable que el clínico utilice fórmulas matemáticas complejas para estratificar el riesgo.

## **2.2 Escala ASA (American Society of Anesthesiologists)**

La clasificación ASA es un sistema de puntuación sencillo utilizado en la evaluación preoperatoria desde hace más de 70 años. La puntuación es independiente del procedimiento

quirúrgico y se basa únicamente en la evaluación subjetiva del estado de salud general del paciente, lo que se traduce en una moderada confiabilidad entre evaluadores<sup>24</sup>.

La clasificación ASA incluye seis grupos:

- I. Ausencia de enfermedades asociadas.
- II. Enfermedad sistémica leve, sin afectación funcional.
- III. Enfermedad sistémica, con afectación funcional, que no es incapacitante.
- IV. Enfermedad incapacitante que es una amenaza constante para la vida.
- V. Paciente moribundo que no se espera que viva más de 24 horas, con o sin cirugía.
- VI. Paciente donante de órganos.

Aunque no fue diseñada para predecir mortalidad y a pesar de la variación entre evaluadores, aporta una moderada capacidad predictiva de mortalidad en múltiples entornos quirúrgicos, con un Área Bajo la Curva (AUC) superior a 0,73 en los estudios de validación por distintos grupos quirúrgicos, demostrando asociación independiente con la morbilidad, la tasa de reingresos y la utilización de recursos postoperatorios<sup>23</sup>.

### **2.3 Índice de Riesgo Cardíaco Revisado (IRCR)**

En los últimos años se han desarrollado varios índices de riesgo basados en análisis multivariante que relacionan variables clínicas con morbilidad y mortalidad perioperatoria. Entre ellos, los índices desarrollados por Goldman (1977), Detsky (1986) y Lee (1999) son los que se utilizan con mayor frecuencia en la práctica clínica diaria<sup>25</sup>.

El índice de Lee o Índice de Riesgo Cardíaco Revisado (IRCR), es una versión modificada del Índice de Goldman, diseñado para predecir complicaciones cardiovasculares postoperatorias (infarto de miocardio, edema pulmonar, fibrilación ventricular, parada cardíaca y bloqueo cardíaco completo) tras cirugía no cardíaca. El IRCR se desarrolló a partir de datos prospectivos en 4.315 pacientes y ha sido recomendado como el mejor índice de predicción de riesgo cardíaco disponible actualmente en cirugía no cardíaca<sup>26</sup>. Se compone de seis variables predictivas independientes, otorgando 1 punto

por la presencia de cada una de ellas:

- Cirugía de alto riesgo.
- Enfermedad cardíaca isquémica.
- Insuficiencia cardíaca congestiva.
- Enfermedad cerebrovascular (incluye accidente isquémico transitorio).
- Diabetes mellitus en tratamiento con insulina.
- Enfermedad renal crónica con creatinina sérica  $\geq 2$  mg/dl.

El ICRCR discrimina moderadamente bien entre pacientes con alto y bajo riesgo de complicaciones cardíacas tras cirugía no cardíaca, con una AUC entre 0,65 y 0,79 <sup>27</sup>.

## **2.4 Modelos de predicción de riesgo con variables intra y postoperatorias.**

La puntuación POSSUM (*Physiological and Operative Severity Score for the Enumeration of Mortality and Morbidity*) se desarrolló para cuantificar la calidad de los cuidados perioperatorios y permitir la comparación entre diferentes unidades, hospitales y regiones, de cara a la realización de auditorías quirúrgicas. La escala fue desarrollada por Copeland et al. <sup>28</sup> en 1991, con el propósito de establecer una puntuación que permitiera predecir la morbilidad ajustada al riesgo fisiológico y quirúrgico. A partir de 62 variables estudiadas, el análisis multivariante identificó 18 variables (6 quirúrgicas y 12 fisiológicas) con capacidad pronóstica. Sin embargo, el hecho de que la puntuación POSSUM no esté disponible hasta que la cirugía ha finalizado, limita su valor como predictor preoperatorio de complicaciones y para tomar decisiones acerca de la indicación de un procedimiento quirúrgico en un paciente.

Finalmente, la Escala Apgar Quirúrgica, conocida como Surgical Apgar Score (SAS), evalúa tres variables intraoperatorias fáciles de cuantificar en el periodo intraoperatorio: cantidad de sangrado, frecuencia cardíaca y tensión arterial media más baja, y ha demostrado su utilidad en vaticinar el estado del paciente tras cirugía general o vascular<sup>29</sup>.

La combinación de la escala ASA con la SAS parece aumentar la capacidad discriminativa para predecir el riesgo postoperatorio<sup>30</sup>.

### 3. BIOMARCADORES

#### 3.1 ¿Qué es un biomarcador?

Un biomarcador es aquella molécula que puede medirse en una muestra biológica de forma objetiva, sistemática y precisa, cuyos niveles indican si un proceso es normal o patológico. El biomarcador ideal debería ser:

- Fácil de medir
- De bajo coste
- Alta sensibilidad
- Alta especificidad
- Que aporte información adicional a la valoración clínica

Hay evidencias que sugieren que puede existir enfermedad “*clínicamente silenciosa*”, de origen cardiológico o relacionada, que se refleje únicamente por la elevación de biomarcadores y se asocie con un aumento de la mortalidad en las poblaciones quirúrgicas. Estas patologías “*silenciosas*” no son detectadas mediante la aplicación de escalas y, como resultado, la capacidad de predicción disminuye<sup>25</sup>.

En este sentido, el uso de biomarcadores para la estratificación del riesgo perioperatorio ha sido recomendado en las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología y de la Sociedad Europea de Anestesia, en la “tercera definición universal” de Infarto y en las Guías Canadienses de Evaluación del Riesgo Cardíaco Perioperatorio<sup>31-33</sup>. La determinación de biomarcadores, antes y después de la cirugía, puede mejorar la predicción de complicaciones, permitiendo una estratificación más precisa del riesgo.

Un biomarcador debería cumplir una serie de criterios que den certeza a su utilidad. Los criterios que se han propuesto para ello se basan en la evaluación progresiva en seis fases de cada nuevo biomarcador antes de su integración en la práctica clínica<sup>34-36</sup>.

- 1 Prueba de concepto: ¿Los niveles de ese nuevo marcador difieren entre sujetos con diferentes resultados perioperatorios?
- 2 Validación prospectiva: ¿El nuevo marcador predice el desarrollo de determinados resultados en estudios prospectivos?
- 3 Demostración de valor incremental: ¿El nuevo marcador agrega información predictiva a los marcadores de riesgo estándar?
- 4 Utilidad clínica: ¿La modificación de los valores del nuevo marcador predicen el riesgo como para cambiar la terapia recomendada?
- 5 Mejora del resultado clínico: ¿El nuevo marcador de riesgo mejora los resultados clínicos?
- 6 Relación costo-eficacia: ¿El uso del marcador mejora los resultados clínicos como para justificar los costes adicionales asociados a su uso?

### **3.2 Péptidos Natriuréticos y valoración del riesgo perioperatorio**

Los biomarcadores Péptido Natriurético Cerebral (BNP) y N-terminal pro-Péptido Natriurético Cerebral (NT-proBNP), se sintetizan en los miocitos cardíacos en respuesta al aumento del estrés de la pared miocárdica. BNP y NT-proBNP se han posicionado como indicadores pronósticos en pacientes con insuficiencia cardíaca, síndrome coronario agudo y otras patologías cardíacas en el entorno no quirúrgico<sup>37</sup>.

La evidencia actual sugiere que la monitorización pre y postoperatoria de los péptidos natriuréticos cerebrales puede mejorar sustancialmente la predicción del riesgo quirúrgico<sup>37</sup>. Las Guías de la Canadian Cardiovascular Society recomiendan (recomendación fuerte, evidencia moderada), la determinación de NT-proBNP o de BNP para la estimación del riesgo perioperatorio en cirugía no cardíaca en todos los pacientes mayores de 65 años y en aquellos de 45 a 64 años cuando presentan enfermedad cardíaca significativa o IRCC > 1<sup>33</sup>.

Varios estudios observacionales prospectivos han evaluado con resultados favorables la capacidad pronóstica de BNP y de NT-proBNP para predecir eventos cardiovasculares mayores en cirugía no cardíaca. Un metaanálisis que incluyó 2.179 pacientes<sup>38</sup>, demostró que la determinación preoperatoria de NT-proBNP y/o BNP se asoció de manera independiente con muerte o infarto de



miocardio no fatal en los 30 días posteriores a cirugía no cardíaca. Valores plasmáticos superiores a 300 pg/mL de NT-proBNP y a 92 pg/mL de BNP fueron identificados como umbrales asociados con mayor riesgo.

Previamente, otro metaanálisis también había demostrado que la elevación de los péptidos natriureticos aumentaba el riesgo de complicaciones cardíacas postoperatorias (OR 19,3; IC95% 8,5-43,7)<sup>39</sup>.

Distintas series quirúrgicas en cirugía torácica, general y ortopédica han correlacionado el aumento de niveles preoperatorios de péptidos natriuréticos cerebrales con resultados postoperatorios adversos<sup>40,41</sup>.

En nuestro medio, hemos estudiado el NT-proBNP para la predicción del riesgo perioperatorio<sup>42</sup>. El objetivo fue determinar la incidencia de niveles séricos elevados de NT-ProBNP antes y después de cirugía mayor electiva no cardíaca y evaluar su relación con la incidencia de complicaciones cardiovasculares y con la mortalidad en los primeros 30 días de postoperatorio. Se reclutaron un total de 304 pacientes adultos con factores de riesgo cardiovascular. La incidencia global de complicaciones cardiovasculares fue del 7,8% y la tasa de mortalidad del 4,3%. La presencia de niveles preoperatorios de NT-proBNP elevados fue un predictor independiente de complicaciones cardiovasculares y mortalidad. Así, para un valor preoperatorio > 1.000 pg/mL, la incidencia de complicaciones cardiológicas fue del 22,4% y la mortalidad del 13,2%. Destaca en los resultados el valor predictivo negativo de NT-proBNP, existiendo una fuerte asociación entre valores normales preoperatorios del biomarcador y un resultado favorable tras la cirugía.

### **3.3 Troponinas y valoración del riesgo perioperatorio**

La mayoría de las complicaciones cardiovasculares tras cirugía no cardíaca ocurren en las primeras 48-72 horas del postoperatorio. El 65% de los pacientes que sufren un infarto de miocardio perioperatorio no experimentan sintomatología, en parte probablemente porque están recibiendo medicamentos analgésicos que enmascaran los síntomas isquémicos. Sin embargo, el infarto de miocardio asintomático se asocia a mayor riesgo de mortalidad a 30 días<sup>43</sup>.

El estudio VISION demostró que la detección de un nivel elevado de troponina T en el período postoperatorio fue un predictor fuerte de mortalidad a los 30 días en pacientes quirúrgicos<sup>43</sup>. La lesión miocárdica tras cirugía no cardíaca, conocida por las siglas MINS (*Miocardial Injury Non-cardiac Surgery*), se caracteriza por la elevación de los niveles de troponina T que no cumple con la definición universal de infarto y que no son causados por una enfermedad sistémica. Así, la presencia de MINS, detectada por la determinación seriada de troponina T, se observó en el 8% de los pacientes tras cirugía no cardíaca y se asoció a un aumento significativo de la mortalidad en los 30 días posteriores (9,8% vs. 1,1%), permaneciendo asintomáticos la mayoría de los pacientes.

La aparición de MINS y su relación con complicaciones ha sido ratificada posteriormente y, aunque sigue siendo un área de investigación, estos pacientes podrían beneficiarse de la intensificación preoperatoria de la medicación cardiológica y de su vigilancia postoperatorio<sup>44,33</sup>.

### **3.4 Otros biomarcadores para predecir el riesgo perioperatorio**

Existen otros marcadores biológicos que están siendo investigados para predecir el riesgo perioperatorio, de los que destacaremos la proteína cardíaca transportadora de ácidos grasos (H-FaBP), la copeptina y la proadremedulina entre otros<sup>25</sup>.

El **H-FaBP** es una pequeña proteína citosólica que funciona como portador de ácidos grasos de cadena larga en los cardiomiocitos. Después del daño del tejido miocárdico, se libera rápidamente a la circulación y es detectable por protocolos bioquímicos estandarizados. El H-FaBP es el primer biomarcador plasmático de lesión miocárdica y tiene mayor sensibilidad diagnóstica que la creatinina fosfoquinasa (CPK) y que la troponina. Se ha recomendado un valor de 8 µg/L como punto de corte de lesión miocárdica y puede usarse independientemente de otros predictores y biomarcadores de riesgo establecidos<sup>25</sup>.

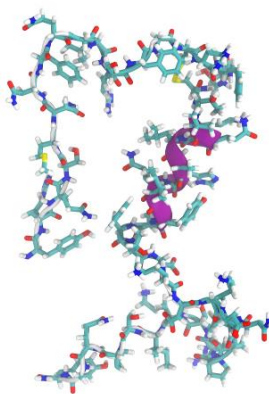
La **copeptina** es otro biomarcador que ha demostrado su utilidad en la insuficiencia cardíaca y en el diagnóstico diferencial de la disnea. La copeptina es un péptido glucosilado que se libera del mismo precursor que la arginina-vasopresina o la hormona antidiurética. Aparece elevado como respuesta a estímulos osmóticos o por estrés, hipotensión e hipoxemia. El potencial para combinar

mediciones de coceptina y troponina se ha establecido en pacientes que acuden a los Servicios de Urgencias con dolor torácico agudo. Sin embargo, se sabe poco sobre su utilidad en el entorno perioperatorio<sup>45</sup>.

Por último, la **Región Media de la Proadrenomedulina (MR-ProADM)**, representa el fragmento medio regional más estable de la proadrenomedulina (ProADM) y tiene una semivida adecuada para ser útil en el diagnóstico. La asociación entre la elevación de MR-ProADM con estrés hemodinámico y con disfunción endotelial, en situaciones de hipoxia y en presencia de citoquinas inflamatorias, así como la disminución de su aclaramiento en situaciones de fracaso respiratorio y renal, la hace especialmente atractiva como marcador de fallo orgánico, o incluso de la situación general del paciente, entendiéndola como la suma de la situación cardiovascular, respiratoria, inflamatoria y endotelial del paciente<sup>25</sup>.

La MR-ProADM puede representar un marcador inespecífico global del estado de salud general del paciente.

#### 4. REGIÓN MEDIA DE LA PROADRENOMEDULINA (MR-ProADM).

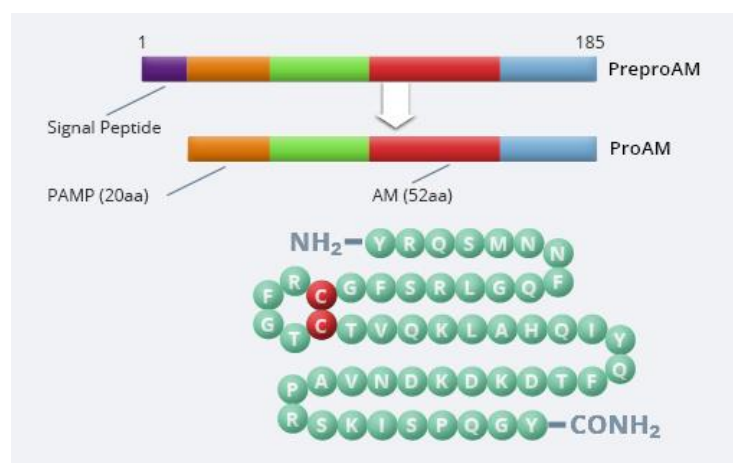


**Figura 1.** Estructura Molecular de la MR-ProADM

## 4.1 Generalidades

La Adrenomedulina es una hormona peptídica aislada en 1993 por Kitamura<sup>46</sup> a partir de extractos de un feocromocitoma. Dado que este péptido es abundante en la médula suprarrenal normal, así como en el tejido del feocromocitoma, se le denominó Adrenomedulina (ADM). La ADM posee 52 aminoácidos, tiene un enlace disulfuro intramolecular y muestra una ligera similitud con el péptido relacionado con el gen de la calcitonina. El ARNm codifica la información para la síntesis de una preprohormona conocida como pre-pro-adrenomedulina, de 185 aminoácidos, posteriormente degradada en otra de 164 aminoácidos llamado ProADM.

La ProADM tiene tres péptidos vasoactivos: ADM, el péptido aminoterminal de proadrenomedulina (PAMP) y la adrenotensina<sup>47</sup>. También hay una región sin actividad, conocida como MR-proADM, que resulta más asequible para su medición (figura 2).



**Figura 2.** Estructura de la Preproadrenomedulina y de la Proadrenomedulina

En modelos animales se ha podido demostrar que la unión de la ADM a sus receptores estimula una cascada intracelular de señalización mediada por AMPc, que tiene un efecto directo sobre la célula muscular y las células endoteliales, activando la producción de óxido nítrico e induciendo la relajación de células musculares y vasodilatación.

Se desconoce si el aumento de ADM en determinadas situaciones patológicas se debe a un aumento de su producción o a una disminución de su aclaramiento, aunque parece depender de la

primera. Los pulmones parecen ser el principal lugar de aclaramiento sistémico y se han identificado dos vías de eliminación:

- Unión a receptores de aclaramiento.
- Degradación enzimática por endopeptidasas plasmáticas neutras y aminopeptidasas.

La vida media plasmática de ADM es muy corta, aproximadamente 22 minutos, determinada por su rápida degradación por proteasas. Eso ha hecho que hasta hace poco su medición en laboratorio fuera muy complicada<sup>48</sup>.

#### **4.2 Acciones de la Adrenomedulina (ADM)**

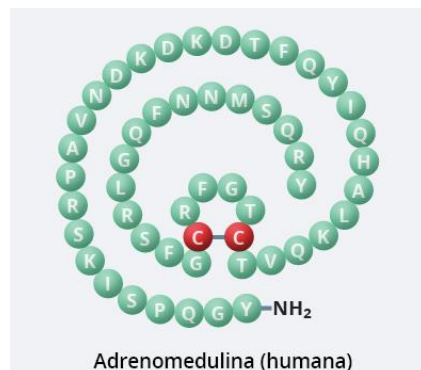
Entre sus acciones biológicas fundamentales están sus efectos vasodilatadores, inotrópico positivo, diurético, natriurético, broncodilatador, inhibidor de la secreción de insulina, inhibidor de la aldosterona e inhibidor de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH). La ADM, por lo tanto, parece funcionar como un sistema que controla la circulación y la volemia, pudiendo estar involucrada en cambios fisiopatológicos cardiovasculares. Su potente actividad hipotensora y vasodilatadora depende al menos de dos mecanismos:

- Efecto directo sobre las células del músculo liso vascular, aumentando el AMPc intracelular.
- Estímulo de la síntesis de óxido nítrico, dependiente de calcio, en células endoteliales.

Recientemente, se ha descrito que una tercera vía, a través del canal de potasio activado por calcio, que también podría mediar el efecto relajante de músculo liso de la ADM.

Los niveles plasmáticos de la ADM se elevan en enfermedades cardiovasculares como la insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial y shock séptico, donde la ADM puede desempeñar funciones protectoras a través de sus actividades biológicas<sup>49</sup>. También se encuentran niveles elevados en otras enfermedades como insuficiencia cardíaca, respiratoria, renal, cirrosis hepática y cáncer<sup>50</sup>. Se han descrito niveles altos en pacientes sépticos, actuando directamente sobre la relajación del tono vascular, desencadenando hipotensión<sup>53</sup>.

La ADM y la PAMP tienen funciones antimicrobianas y antiinflamatorias, participando en el mecanismo defensivo del organismo ante la invasión bacteriana, encontrando una potente acción microbicida contra bacterias Gram positivas y negativas y Candidas <sup>51</sup>.



**Figura 3.** Estructura de la Adrenomedulina humana

**Tabla 1. Resumen acciones de la ADM**

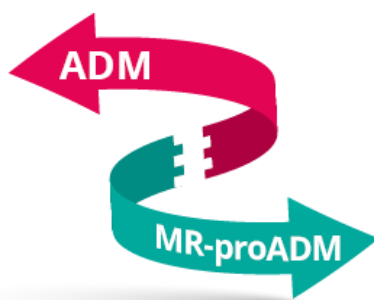
LOCALIZACIÓN	ACCIÓN
Vascular	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipotensión y vasodilatación</li> <li>- Inhibición de la secreción de endotelinas</li> <li>- Inhibición de la proliferación de células musculares lisas vasculares</li> <li>- Estimulación de la síntesis de NO</li> </ul>
Corazón	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inotropismo y cronotropismo positivos</li> <li>- ↑ del flujo sanguíneo coronario</li> <li>- ↓ de la expresión génica y secreción del PNA</li> <li>- Inhibición de la hipertrofia cardiaca</li> </ul>
Riñón	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diuresis y natriuresis</li> <li>- ↑ del flujo sanguíneo renal</li> <li>- Inhibición de la proliferación de células mesangiales</li> <li>- ↑ de la secreción de renina</li> </ul>
Pulmón	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ↑ del flujo sanguíneo</li> <li>- Broncodilatación</li> <li>- Acción antiinflamatoria</li> </ul>
Órganos endocrinos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ↓ secreción de aldosterona</li> <li>- ↓ secreción de ACTH en glándula pituitaria</li> <li>- ↓ secreción de insulina en células pancreáticas</li> </ul>
Tumores	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estimulación del crecimiento</li> </ul>
Sistema nervioso central	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipertensión</li> <li>- Diuresis y natriuresis</li> <li>- ↓ de la sed</li> <li>- Inhibición de la ingesta de alimentos y del apetito de sal</li> </ul>

NO: óxido nítrico; PNA: péptido natriurético auricular; ACTH: hormona adrenocorticotropa

### 4.3 Cuantificación de la MR-ProADM en el Laboratorio

Los niveles de ADM generalmente se han subestimado porque las moléculas eran, hasta hace poco, inaccesibles para el análisis bioquímico<sup>48,52</sup>, por ello, en el año 2004, Struck et al.<sup>53</sup> estudiaron la posibilidad de encontrar en la circulación un péptido procedente del procesamiento de la ProADM, la MR-ProADM. Estos autores midieron concentraciones plasmáticas de MR-ProADM tanto en un grupo de controles sanos como en pacientes con shock séptico, siendo en estos últimos mucho mayores sus niveles (0,3 vs. 9,8 nmol/L respectivamente).

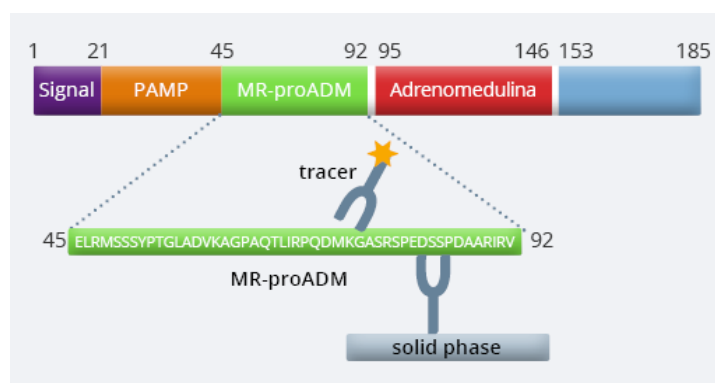
A diferencia de la molécula ADM biológicamente activa, la MR-ProADM no es funcional y no parece sufrir la correspondiente degradación de la proteasa, ni la fijación circulatoria con el complemento H.



**Figura 4:** ADM Y MR-ProADM

La MR-ProADM se escinde de la prepromolécula, en una relación 1:1 con la ADM, siendo por tanto un método indirecto y estable de medir la concentración de la ADM.

La muestra de referencia utilizada para su cuantificación es plasma con EDTA. La muestra de referencia ha demostrado estabilidad tras cuatro ciclos de congelación y descongelación y no se han observado interferencias analíticas significativas hasta niveles de hemoglobina de 5 g/L, bilirrubina de 400 mg/L y triglicéridos de 10 g/L<sup>54</sup>.



**Figura 5:** MR-ProADM en el contexto de la estructura de la ADM

#### 4.4 Variabilidad analítica y niveles normales de MR-ProADM

Krintus et al.<sup>55</sup> establecieron intervalos confiables de valores plasmáticos de MR-ProADM en individuos sanos, utilizando un sistema automatizado disponible comercialmente de fluoroinmunoensayo. Un grupo de referencia final (n=172) fue seleccionado tras la exclusión de individuos obesos y de aquellos con valores aumentados de biomarcadores que podrían indicar disfunción miocárdica, inflamación, diabetes, dislipemia, disfunción renal y valores atípicos. En los resultados obtenidos, los intervalos de percentil 2,5 y 97,5 para valores de MR-ProADM en el grupo de referencia fueron 0,21 (0,19-0,23) y 0,57 (0,55-0,59) nmol/L, respectivamente. No se detectaron diferencias respecto al sexo, mientras que la edad avanzada, valores elevados de HbA1c, Proteína C Reactiva (PCR) y de Índice de Masa Corporal, junto con antecedentes de tabaquismo o de disminución de la tasa de filtración glomerular estimada, se asociaron de manera significativa con concentraciones plasmáticas crecientes de MR-ProADM.

Existe cierta controversia en la literatura respecto a las variaciones de MR-ProADM según la edad del individuo, describiendo Morgenthaler et al.<sup>54</sup> un aumento ligero de los niveles con la edad (Tabla 2).

**Tabla 2. Valores normales de MR-ProADM de pacientes sanos en función de su edad**

MR-ProADM en 264 donantes de sangre sanos estratificados por edad						
Edad (años)	18-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-80
N	47	67	75	40	18	17
Media (SD), nmol/L	0,29 (0,04)	0,31 (0,06)	0,33 (0,06)	0,37 (0,07)	0,41 (0,08)	0,41 (0,06)
Rango, nmol/L	0,18 - 0,38	0,10 - 0,52	0,21 - 0,48	0,25 - 0,64	0,26 - 0,56	0,28 - 0,51



Así mismo se encontraron concentraciones de MR-ProADM ligeramente superiores a las normales en pacientes con enfermedad cardíaca (0,56 nmol/L) y concentraciones mucho mayores en pacientes con sepsis (3,70 nmol/L)<sup>54</sup>.

## **4.5 MR-ProADM como biomarcador**

### **4.5.1 MR-ProADM en neumonía grave y urgencias**

La MR-ProADM ha sido muy estudiada en el contexto de la neumonía grave tanto comunitaria como hospitalaria<sup>56,57</sup>. En la neumonía comunitaria, en un metaanálisis que incluyó 4.119 pacientes, Liu et al.<sup>58</sup> demostraron que la determinación de MR-ProADM resultó útil para la predicción de complicaciones mayores y mortalidad en pacientes con neumonía comunitaria grave, con una AUC-ROC de 0,74 (IC95% 0,70-0,78). Así, un valor elevado de MR-ProADM se asoció a mayor riesgo de muerte (RR 6,16; IC95% 4,71–8,06).

En nuestro medio, Curbelo et al.<sup>59</sup> estudiaron 154 pacientes con neumonía comunitaria hospitalizados, encontrando niveles significativamente más altos de MR-ProADM en los pacientes que fallecieron en los primeros 30 días, en comparación con los que sobrevivieron (2,5 nmol/L vs. 1,1 nmol/L respectivamente). Se determinaron los posibles valores umbrales o puntos de corte para predecir mortalidad, estableciendo dos puntos de corte: 1,8 nmol/L (especificidad del 87,1%) y 1,3 nmol/L (sensibilidad del 90%) para la mortalidad a los 30 días.

Respecto a pacientes atendidos en Servicios de Urgencias, en el estudio TRIAGE<sup>60</sup> se determinaron niveles plasmáticos de MR-ProADM estableciendo como objetivo primario la predicción de mortalidad dentro de los 30 días y, como secundario, la necesidad de admisión en una UCC dentro de los 30 primeros días. La mortalidad mostró un aumento gradual de 0,6% a 4,5% y 15,4%, en los tres cortes de MR-ProADM (0,75nmol/L, 0,75–1,5nmol/L y >1,5nmol/L;  $p < 0,0001$ ). Así, el uso de la puntuación TRIAGE-ProADM, mejoró la identificación de pacientes con mayor riesgo de mortalidad que podrían beneficiarse de intervenciones terapéuticas más precoces<sup>61</sup>.

#### 4.5.2 MR-ProADM en sepsis

Valenzuela et al.<sup>62</sup> estudiaron el uso de MR-ProADM para la identificación de los pacientes con sepsis al ingreso en una UCC y la predicción del riesgo de mortalidad. Los niveles elevados de MR-ProADM fueron altamente indicativos de sepsis (4,05 nmol/L en pacientes con sepsis vs. 0,31 nmol/L en pacientes sin sepsis;  $p < 0,001$ ), con una AUC-ROC de 0,95. En el quinto día de evolución de la sepsis, los niveles descendieron en los pacientes supervivientes frente a los no supervivientes (1,4 nmol/L vs. 3,4 nmol/L;  $p < 0,001$ ; AUC 0,82). A la vista de estos resultados, se estableció que un punto de corte de MR-ProADM de 1,4 nmol/L podría ayudar a identificar a aquellos pacientes que se beneficiarían de ingreso en una UCC, mientras que un valor de MR-ProADM superior a 5,6 nmol/L 48 horas después del ingreso se asoció con un alto riesgo de mortalidad.

Angeletti et al.<sup>63</sup> compararon los niveles de MR-ProADM en pacientes sépticos y no sépticos, encontrando el valor de 1 nmol/L como punto de corte óptimo para determinar la presencia de sepsis.

Christ-Crain et al.<sup>64</sup> también demostraron la utilidad de MR-ProADM para diferenciar entre pacientes sépticos y no sépticos. Los valores de MR-ProADM aumentaron significativamente según la gravedad. El valor pronóstico mostró un punto de corte óptimo de 3,9 nmol/L (AUC de 0,81).

Torre-Prados et al.<sup>65</sup> encontraron en una serie de 100 pacientes con shock séptico, con una mortalidad del 36% a los 28 días, niveles de MR-ProADM, lactato, APACHE II y SOFA significativamente más altos en los pacientes que no sobrevivieron. MR-ProADM mostró la mejor asociación con la mortalidad ( $p=0,0012$ ), con un incremento del Riesgo Relativo de 1,26 veces por cada nmol/L que aumentó su valor plasmático.

Debiane et al.<sup>66</sup> investigaron la utilidad de MR-ProADM, Procalcitonina (PCT) y PCR como biomarcadores de diagnóstico y pronóstico en 114 pacientes oncológicos con sepsis o bacteriemia. Los niveles de MR-ProADM fueron significativamente mayores en los pacientes que fallecieron durante el período de tiempo de seguimiento. El AUC-ROC para la predicción de mortalidad fue de 0,82 y MR-proADM se mostró superior a PCT en la predicción de la respuesta al tratamiento.

En esta misma línea, diferentes investigaciones han comparado la capacidad diagnóstica y pronóstica de MR-ProADM y de otros biomarcadores (PCR, PCT, lactato, presepsina, coceptina...) en pacientes con sepsis y shock séptico, que apuntan en sus conclusiones que MR-proADM identifica la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento con mayor precisión que los biomarcadores habituales<sup>67-69</sup>.

Finalmente, se ha publicado un metaanálisis evaluando la capacidad pronóstica de ADM y MR-ProADM para riesgo de mortalidad en pacientes con sepsis<sup>70</sup>. Los niveles elevados de ADM o de MR-ProADM se asociaron con un aumento de la mortalidad (RR 3,31; IC95% 2,31-4,75). Los análisis de subgrupos indicaron que los RR fueron 3,12 y 3,43 para ADM y MR-ProADM respectivamente. La sensibilidad y especificidad agrupadas fueron 0,72 y 0,77 respectivamente, siendo el AUC de 0,80. La conclusión del metaanálisis es que tanto ADM como MR-ProADM pueden servir como marcadores para predecir el pronóstico en pacientes con sepsis.

#### **4.5.3 MR-ProADM y función cardiovascular**

La ADM se produce principalmente en las células endoteliales vasculares y desempeña un papel importante en las funciones vasodilatadora, inotrópica, diurética, natriurética y broncodilatadora. Su acción fisiopatológica sumada a la constatación de su aumento en el contexto de las enfermedades cardiovasculares, la convierte en un biomarcador del estado cardiovascular<sup>71,72</sup>. Los niveles plasmáticos de ADM aumentan en proporción a la gravedad de la insuficiencia cardíaca, lo que puede reflejar que la inflamación está profundamente involucrada en la fisiopatología de dicha entidad<sup>73</sup>.

El ensayo Biomarkers in Acute Heart Failure (BACH)<sup>74</sup>, evaluó la utilidad clínica de MR-ProADM en la insuficiencia cardíaca. Los pacientes que fallecieron presentaban una mediana de MR-ProADM más alta que los supervivientes (1,57nmol/L vs 0,84 nmol/L). Los niveles elevados de MR-proADM predijeron la mortalidad a 90 días en todos los pacientes que presentaron disnea, y lo hicieron de forma independiente de las concentraciones de péptidos natriuréticos.

Otros autores han demostrado una propiedad predictiva de los valores elevados de MR-proADM similar a las de los péptidos natriuréticos en la insuficiencia cardíaca descompensada<sup>75,76</sup>.

Así, MR-ProADM se muestra como un predictor independiente de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, que agrega información pronóstica a NT-proBNP cuando se valoran conjuntamente<sup>77,78</sup>.

#### **4.5.4 MR-ProADM y fallo orgánico**

La MR-ProADM tiene un perfil prometedor para evaluar el fallo orgánico en cualquier escenario, por lo que se la ha llamado *“el biomarcador del fallo orgánico”*<sup>79</sup>.

Los grupos de Angelotti et al.<sup>63,80,81</sup> y Spoto et al.<sup>82</sup> son los que más han estudiado MR-ProADM como marcador de fallo orgánico en el contexto de la sepsis, confirmando su utilidad pronóstica aislada o en asociación con otros biomarcadores como la PCT. En sus conclusiones apuntan que la combinación de PCT y MR-proADM, representa una buena herramienta en el diagnóstico y pronóstico de sepsis, complementando escalas de valoración como el SOFA<sup>82</sup>.

Andaluz-Ojeda et al.<sup>83</sup> compararon varios biomarcadores, siendo MR-ProADM el único que predijo la mortalidad en todos los grupos de gravedad según la escala SOFA. El valor MR-ProADM inferior a 0,88 nmol/L permitió descartar la mortalidad en los 28 días posteriores al ingreso en una UCC, ya que ningún paciente con valores inferiores falleció.

Bernall-Morell et al.<sup>84</sup> y Bermejo et al.<sup>85</sup> examinaron la capacidad de MR-ProADM para predecir el fallo orgánico y la mortalidad a largo plazo en pacientes con sepsis, en comparación con la PCT, PCR y el lactato. En sus conclusiones, demostraron una asociación entre MR-ProADM y fallo orgánico, mejoría de la estratificación con su asociación a la escala SOFA y buena predicción de mortalidad, sobre todo como valor predictivo negativo, con un punto de corte para detectar fallo orgánico de 1,8 nmol/L<sup>84</sup>.

Finalmente, Marino et al.<sup>86</sup> estudiaron en 101 pacientes en el Servicio de Urgencias con sospecha de sepsis, la asociación entre valores de ADM y la necesidad de vasopresores, encontrando que los niveles de ADM se correlacionaron de manera negativa con la presión arterial media ( $r = -$

0,39;  $P < 0,0001$ ) y también detectó a aquellos pacientes que requirieron terapia con vasopresores (48 pg/mL sin vasopresores vs. 129 pg/mL con vasopresores;  $p < 0,0001$ ).

#### 4.5.5 MR-ProADM en el contexto perioperatorio

Existen pocas publicaciones referidas al papel de la MR-ProADM como marcador de riesgo en el contexto perioperatorio. El artículo de Schoe et al.<sup>87</sup> investigó si un conjunto de biomarcadores (PCT, MR-ProADM, CT-pro-endotelina-1, CT-pro-arginina-vasopresina) y MR-pro-BNP), solos o como panel, podrían ser útiles en la evaluación del riesgo postoperatorio de mortalidad hospitalaria en comparación con la puntuación del APACHE IV. Se encontró que los pacientes con niveles plasmáticos de MR-ProADM  $> 3,2$  nmol/L en las primeras 6 horas de postoperatorio tuvieron mayor mortalidad hospitalaria, mostrando mayor capacidad predictiva que la escala APACHE IV (AUC 0,94 vs. 0,84).

Csordas et al.<sup>88</sup> investigaron el valor predictivo de MR-ProADM de mortalidad en una población de 153 pacientes programada para reemplazo valvular aórtico transcatóter (TAVI). Los niveles de MR-ProADM  $> 1,3$  nmol/L se mostraron como un predictor independiente de mortalidad (31% vs. 4%. RR 9,9; IC95% 3,1-31,3;  $p < 0,01$ ).

En el contexto perioperatorio debemos mencionar los estudios relacionados con la determinación de MR-ProADM para el diagnóstico de apendicitis aguda. Míguez et al.<sup>89</sup> encontraron que la concentración media de MR-ProADM fue significativamente mayor en niños con apendicitis aguda que en niños con dolor abdominal inespecífico (0,54 nmol/L vs. 0,37 nmol/L). Esta diferencia fue mayor en casos complicados que en los casos sin complicaciones (0,64 nmol/L vs. 0,50 nmol/L)<sup>90</sup>.

Simon et al.<sup>91</sup> encontraron elevaciones del nivel plasmático de ADM en relación con la gravedad en pacientes con sepsis después de cirugía mayor (16,2 pg/mL en el grupo control; 25,8 pg/mL en el grupo de sepsis; 84,2 pg/mL en el grupo sepsis grave; 119,7 pg/mL en el grupo shock séptico;  $p < .0001$ ). Niveles mayores de ADM se correlacionaron con mayor necesidad de vasopresores ( $p = 0,001$ ) y mayor mortalidad a 90 días ( $p = 0,019$ ).

Bellia et al.<sup>92</sup> estudiaron la MR-ProADM en un grupo de pacientes admitidos en una UCC. El objetivo fue evaluar el valor pronóstico de la MR-ProADM al ingreso en comparación con escalas

pronósticas como APACHE II y SAPS II. MR-ProADM fue un predictor significativo de mortalidad con una precisión no inferior a la de APACHEII y SAPSII.

Por último, en esta sección referimos a una investigación realizada en el postoperatorio de una población similar a la de esta tesis doctoral, de pacientes sometidos a cirugía mayor no cardíaca. Se midieron los niveles preoperatorios de MR-ProADM y de troponina T. La concentración de MR-ProADM fue mayor en los pacientes fallecidos que en los supervivientes (1,31 nmol/L vs 0,74 nmol/L;  $p = 0.01$ ). El AUC-ROC para la detección de riesgo de mortalidad fue de 0,77 ( $p=0.01$ )<sup>93</sup>.

#### **4.5.6 MR-ProADM en la predicción de la necesidad de Soporte Orgánico Postoperatorio (SOP). Estudio Piloto.**

Nuestro grupo realizó un estudio observacional prospectivo piloto, en el Hospital Universitario de La Princesa que incluyó un total de 59 pacientes adultos programados para cirugía abdominal mayor. Se estudió si los niveles preoperatorios de MR-ProADM preoperatoria podían ser predictores de la necesidad de SOP en estos pacientes. La incidencia de SOP fue del 13,6% y el valor preoperatorio de MR-ProADM con la mejor combinación de sensibilidad y especificidad para predecir el SOP fue de 0,87 nmol/L. Los pacientes con niveles séricos preoperatorios de MR-ProADM  $\geq 0,87$  nmol/L tuvieron una incidencia significativamente mayor de SOP (33,3% vs. 4,9%;  $p=0,007$ ). Para la asociación entre los niveles de la MR-ProADM y la incidencia de SOP se obtuvo un AUC-ROC de 0,85 (IC 95%: 0,74-0,96;  $p=0,002$ ).

En el análisis multivariante realizado, los niveles séricos preoperatorios de MR-ProADM  $\geq 0,87$  nmol/L fueron un factor independiente de riesgo para la necesidad de SOP (OR 9,76; IC95% 1,73-54,78;  $p = 0,001$ ).

La conclusión fue que la determinación preoperatoria de MR-ProADM podría proporcionar información útil para detectar pacientes de alto riesgo programados para cirugía no cardíaca<sup>94</sup>.

**JUSTIFICACIÓN**

La estratificación del riesgo perioperatorio es necesaria para la gestión de recursos y para la planificación de estrategias terapéuticas<sup>95</sup>, como la indicación de pruebas complementarios preoperatorios, la utilización de monitorización avanzada o la vigilancia postoperatoria en una UCC<sup>96,97</sup>. Así, se define la Medicina Perioperatoria como la *“atención perioperatoria multidisciplinar, centrada en el paciente y basada en el valor, con un enfoque particular en los pacientes de mayor riesgo”*<sup>95,98</sup>.

La planificación de estrategias terapéuticas específicas se conoce como “medicina de precisión”<sup>99</sup> e incluye la utilización de biomarcadores que permitan individualizar el riesgo de manera objetiva y analizar el efecto de las terapias aplicadas no solo en los resultados, sino también en la evolución perioperatoria de esos mismos biomarcadores, permitiendo guiar el tratamiento de forma específica<sup>25, 100</sup>.

Los biomarcadores son así el siguiente eslabón en desarrollo de la medicina de precisión perioperatoria, situándose entre las escalas de riesgo clínico y las posibles estrategias futuras como puede ser el uso de mRNA en el perioperatorio<sup>101,102</sup>.

El biomarcador MR-ProADM tiene características que lo hacen atractivo para este cometido, al ser una medida objetiva, un marcador de salud global, de fallo orgánico, y haber sido estudiado en otros campos como la neumonía comunitaria grave, la sepsis o la insuficiencia cardíaca<sup>79</sup>.

El análisis de la necesidad de SOP tiene relevancia como predictor de complicaciones postoperatorias graves y de mortalidad. La predicción de la necesidad de SOP es útil por el consumo de recursos y por los riesgos inherentes asociados al mismo, ya sea soporte hemodinámico, ventilatorio o renal<sup>103</sup>. La MR-ProADM puede ser un marcador que permita predecir la necesidad de SOP.

Estudiar la relación entre este biomarcador y la necesidad de SOP, nos puede permitir avanzar en la identificación de pacientes de alto riesgo programados para cirugía mayor abdominal.



## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## **1. HIPÓTESIS**

Los niveles séricos preoperatorios elevados de MR-ProADM se asocian a la necesidad de SOP y pueden ser útiles para la estratificación del riesgo perioperatorio.

## **2. OBJETIVOS**

### **1.1 Objetivo Principal**

Comprobar si existe asociación entre los niveles séricos preoperatorios de MR-ProADM y la necesidad de SOP tras cirugía programada oncológica abdominal de riesgo intermedio y alto, y establecer el valor de MR-ProADM preoperatorio con el mejor compromiso de sensibilidad y especificidad para predecir la necesidad de SOP.

### **1.2 Objetivos Secundarios**

- Caracterizar los niveles preoperatorios de MR-ProADM en una población de pacientes programados para cirugía oncológica abdominal de riesgo intermedio y alto.
- Comprobar la asociación entre niveles preoperatorios elevados de MR-ProADM y variables perioperatorias como la edad, clasificación ASA, ICR, índice de POSSUM y SAS.
- Identificar la incidencia de la necesidad de SOP y su posible asociación con las puntuaciones obtenidas en los índices de riesgo preoperatorios como ASA e ICR, y escalas perioperatorias como POSSUM y SAS.
- Determinar la mortalidad postoperatoria a 30 días y comprobar si existe asociación entre la mortalidad y los niveles preoperatorios elevados de MR-ProADM.
- Determinar si existe asociación entre la mortalidad postoperatoria a 30 días y las puntuaciones obtenidas en los índices de riesgo preoperatorios (ASA, ICR), perioperatorios (POSSUM y SAS) o la necesidad de SOP.

## **MATERIAL Y METODOS**

## **1 DISEÑO**

Estudio descriptivo, observacional, prospectivo de cohortes.

## **2 ÁMBITO GEOGRÁFICO Y POBLACIÓN A ESTUDIO**

Estudio realizado en 4 hospitales españoles de tercer nivel:

- Hospital Universitario de La Princesa (Madrid): Centro investigador principal y donde se obtuvo la aprobación por el Comité Ético de Investigación Clínica (12 de enero de 2017; protocolo número 2969; presidente Dr. Francisco Abad) (Anexo 3)
- Hospital Clínico Universitario (Valladolid).
- Hospital del Mar (Barcelona).
- Hospital Universitario La Paz (Madrid).

La población de estudio se constituyó por pacientes programados para una intervención quirúrgica abdominal, catalogada de riesgo intermedio o alto según las Guías Europeas de Evaluación y Manejo Cardiovascular en Cirugía no-cardíaca<sup>31</sup>. La estratificación del riesgo quirúrgico de esta clasificación es una estimación de la posibilidad de que se produzca una complicación cardiovascular incluyendo infarto de miocardio o muerte en los primeros 30 días de postoperatorio, y solo tiene en cuenta la intervención quirúrgica específica, sin considerar las comorbilidades del paciente (Tabla 3)<sup>104</sup>.

**Tabla 3. Estimación del riesgo quirúrgico en función del tipo de cirugía o intervención. (Glance et al.)<sup>104</sup>**

Riesgo bajo < 1%	Riesgo intermedio 1-5%	Riesgo Alto > 5%
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cirugía superficial</li> <li>• Mamaria</li> <li>• Dental</li> <li>• Endocrina: tiroides</li> <li>• Ocular</li> <li>• Reconstructiva</li> <li>• Carotídea asintomática (endarterectomía o stent carotídeo)</li> <li>• Ginecológica menor</li> <li>• Ortopédica menor (meniscectomía)</li> <li>• Urológica menor (resección transureteral de próstata)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intraperitoneal: esplenectomía, reparación de hernia de hiato, colecistectomía</li> <li>• Carotídea sintomática (endarterectomía o stent carotídeo)</li> <li>• Angioplastia arterial periférica</li> <li>• Reparación endovascular de aneurisma</li> <li>• Cirugía de cabeza y cuello</li> <li>• Neurológica u ortopédica mayor (cirugía de cadera y columna)</li> <li>• Urológica o ginecológica mayor</li> <li>• Trasplante renal</li> <li>• Intratorácica no mayor</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cirugía aórtica y vascular mayor</li> <li>• Revascularización abierta de extremidades inferiores o amputación o tromboembolectomía</li> <li>• Cirugía de duodeno-páncreas</li> <li>• Resección de hígado, cirugía de vías biliares</li> <li>• Esofagectomía</li> <li>• Reparación de perforación intestinal</li> <li>• Resección de glándulas suprarrenales</li> <li>• Cistectomía total</li> <li>• Neumonectomía</li> <li>• Trasplante pulmonar o hepático</li> </ul>

Se incluyeron de forma consecutiva, todos los pacientes programados para intervenciones quirúrgicas que cumplieran los criterios de selección, hasta alcanzar el tamaño muestral estimado.

#### **Criterios de inclusión:**

- Cirugía abdominal de riesgo intermedio y alto
- Firma de consentimiento informado

#### **Criterios de exclusión:**

- Menores de 18 años
- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia
- Cirugía abdominal de bajo riesgo

### **3 OBTENCIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS PREOPERATORIOS DE MR-ProADM**

Para la realización de esta tesis doctoral, el único momento diferente a la práctica clínica habitual fue la extracción de una muestra de sangre, inferior a 5cc, para el análisis de MR-ProADM. El momento de extracción fue en el quirófano, previo a la inducción anestésica, inmediatamente después de canalizar la vía periférica.

La medida de los niveles de MR-ProADM se realizó usando una prueba de inmunoanálisis tipo sándwich de fluorescencia con la tecnología TRACE (Time Resolved Amplified Cryptate Emission), en un analizador KRIPTOR (Raptor Compact Plus Analyser, BRAHMS, Hennigsdorf Germany), con un límite de detección de 0,05 nmol/L.

Todas las muestras fueron analizadas en el laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario de La Princesa. Las muestras obtenidas en el Hospital del Mar, Hospital Clínico Universitario de Valladolid y Hospital Universitario La Paz, fueron congeladas y posteriormente trasladadas al Hospital Universitario de La Princesa para la determinación de los niveles de MR-ProADM.

### **4 CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL. ESTUDIO PILOTO**

Se realizó un estudio piloto en el Hospital Universitario de La Princesa para valorar la capacidad predictiva de la MR-ProADM respecto al riesgo de necesitar SOP, en una muestra consecutiva de 59 pacientes con los mismos criterios de inclusión y de exclusión descritos<sup>94</sup>. Basándose en los resultados obtenidos, se calculó que, para una incidencia del 14% de SOP en pacientes programados para cirugía abdominal mayor de riesgo intermedio y alto y una diferencia considerada clínicamente relevante de un 20%, entre los pacientes que precisaron SOP con niveles altos y bajos de MR-ProADM preoperatoria, se precisaba reclutar a un mínimo de 55 pacientes en cada uno de los grupos, aceptando un riesgo  $\alpha$  de 0,05 y una capacidad del 80% de detectar dicha diferencia, si existiese.

## **5 DURACIÓN DEL ESTUDIO Y TIEMPO DE SEGUIMIENTO**

El periodo de reclutamiento de pacientes se inició en noviembre de 2016 finalizando en abril de 2018.

El tiempo de seguimiento de cada paciente fue de 30 días contados a partir de la fecha de la intervención quirúrgica. Los datos se obtuvieron de la historia clínica electrónica del paciente.

El periodo de recogida de información se prolongó hasta enero de 2019 y el de análisis de resultados hasta noviembre de 2019.

## **6 PACIENTES**

Los pacientes fueron informados de la utilización de los datos de su historia clínica, incluido la determinación de los valores preoperatorios de MR-ProADM, obteniendo su firma en el documento de consentimiento informado. (Anexo 2)

Se elaboró un listado de los pacientes en el que se recogieron los datos demográficos, los relativos a la intervención quirúrgica y los referentes a su estancia en la UCC y complicaciones postoperatorias.

## **7 CONFIDENCIALIDAD Y ANONIMATO**

Se establecieron las condiciones necesarias para garantizar el cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal, siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud y de la Ley de Cohesión y Calidad del SNS. De esta manera, se garantizó el absoluto anonimato de los pacientes y que los datos no iban a ser utilizados con otro fin que no fuera el de cumplir los objetivos descritos anteriormente.

La presentación de datos siempre fue agregada de tal modo que, en ningún caso, a partir de la difusión de datos se podía llegar a identificar a ningún paciente, manteniéndose en todo momento el anonimato de estos.

No se incluyeron datos que permitieran la identificación personal del paciente, manteniendo exclusivamente el número de historia clínica como dato que, en caso necesario, permitiera una nueva revisión de la historia clínica.

## 8 VARIABLES

Todos los datos correspondientes a las variables del estudio se recogieron de la historia clínica electrónica del paciente.

### 8-1 Variables Principales

Las variables principales fueron:

- Niveles preoperatorios de MR-ProADM.
- Necesidad de SOP en la primera semana de postoperatorio, definida como:
  - **Terapia vasopresora** mantenida durante más de 6 horas continuadas, asegurando la ausencia de hipovolemia previa reposición de soluciones electrolíticas.
  - **Soporte respiratorio mecánico invasivo o no invasivo** durante más de 6 horas, asegurando la ausencia de exceso de sedación o efecto anestésico residual.
  - **Terapia de sustitución renal**, indicada por los clínicos responsables, por fracaso renal agudo postoperatorio con oligoanuria y empeoramiento significativo de las cifras de urea y creatinina.

La necesidad de SOP se eligió el resultado primario en esta tesis doctoral porque proporciona una evaluación objetiva de la enfermedad crítica y de la posible gravedad del paciente y se relaciona con la necesidad de consumo de recursos de cuidados críticos<sup>105,106</sup> y con un aumento de la mortalidad<sup>103</sup>.

Se escogió una ventana temporal de una semana para limitar que la necesidad de SOP estuviera en relación con el estado preoperatorio del paciente y la intervención quirúrgica y no



se debiera a otras circunstancias derivadas de una estancia prolongada en una UCC.

## **8-2 Variables secundarias**

Las variables secundarias se definieron, según su periodo de obtención, en:

- Preoperatorias
- Intraoperatorias
- Postoperatorias

### **8-2.1 Variables secundarias Preoperatorias**

Los pacientes fueron reclutados en una visita preoperatoria específica para su reclutamiento, el día antes de la cirugía o en las horas previas a la cirugía si el ingreso era la misma mañana de la intervención. Incluyeron:

- Fecha de la intervención quirúrgica.
- Diagnóstico preoperatorio.
- Días de ingreso hospitalario preoperatorios.
- Edad: medida en años desde el nacimiento.
- Sexo: Hombre (H) o Mujer (M).
- Tipo de intervención quirúrgica: las cirugías realizadas se agruparon en los siguientes tipos:
  - Cirugía colo-rectal.
  - Cirugía pancreato-hepato-biliar.
  - Cirugía esófago-gastro-duodenal.
  - Cirugía urológica: cistectomía; nefrectomía abierta.
- Escala de valoración del estado físico preoperatorio (ASA) <sup>107</sup>.
- IRCR: Adjudica 1 punto por cada uno de los siguientes ítems<sup>26</sup>:
  - Antecedentes de cardiopatía isquémica.
  - Antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva.
  - Antecedentes de enfermedad cerebrovascular (incluye accidente isquémico transitorio).

- Diabetes que requieren el uso preoperatorio de insulina.
- Enfermedad renal crónica (creatinina > 2 mg / dL).
- Cirugía suprainguinal vascular, intraperitoneal a intratorácica.

## 8-2.2 Variables secundarias Intraoperatorias

Se recogieron variables relativas al periodo comprendido desde el inicio de la inducción anestésica hasta el traslado del paciente a la UCC. Incluyeron:

- Duración de la intervención quirúrgica (minutos).
- Escala de Riesgo POSSUM (Tabla 4)<sup>28</sup>.

**Tabla 4. Escala POSSUM (Physiological and Operative Severity Score for enUmeration of Mortality)**

Puntuación	1	2	4	8
<i>Variables fisiológicas</i>				
Edad	< 60	61-70	> 70	—
Sistema cardíaco	No	Fármacos	Edema, cardiopatía	Cardiomegalia
Sistema respiratorio	—	EPOC	EPM	Grave
PAS	110-129	130/170 o 10/9	> 170 o 90-99	< 90
Pulso	50-80	81-100 o 40-49	101-120	> 120 o < 40
Glasgow	15	12-14	9-11	< 9
Urea (mmol/l)	< 7,5	7,5-10	10,1-15	> 15
Sodio	> 136	131-135	126-130	< 126
Potasio	3,5-5	3,1-3,4/5,1-5,3	2,9-3,1/5,4-5,9	< 2,9 o > 5,9
Hemoglobina (g/l)	13-16	11,5-12,9/16,1-17	10-11,4/17,1-18	< 10 o > 18
Leucocitos	4-10.000	10,1-20/3,1-3,9	> 20 o < 3,1	—
ECG	Normal	—	F.A. Contr.	Otro
<i>Variables quirúrgicas</i>				
Grav. quir.	Menor	Moderada	Mayor	Mayor +
N.º interv. quir.	1	2	> 2	—
Transf. (µl)	< 100	101-500	501-1.000	> 1.000
Exudado peritoneal	No	Seroso	Pus local	Peritonitis difusa
Malignidad	No	Tumor localizado	Adenopatías	Metástasis
Tipo de cirugía	Programada	—	Urgente resuc. posible	Urgencia inmediata

ECG: electrocardiograma; EPM: enfermedad pulmonar moderada; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, Grav.quir: gravedad de la cirugía; N.ºinterv.quir.: número de intervenciones quirúrgicas; PAS: presión arterial sistólica; resuc: reanimación previa a cirugía; Transf: transfusión

- Escala Surgical Apgar Score (SAS) (Tabla 5)<sup>29</sup>

**Tabla 5. Escala Surgical Apgar Score**

ESCALA SURGICAL APGAR SCORE					
	0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos	4 puntos
<b>Pérdida de sangre (mL)</b>	> 1000	601 - 1000	101 - 600	≤ 100	-
<b>PAM más baja (mmHg)</b>	< 40	40 – 54	55 – 69	≥ 70	-
<b>FC más baja (latidos/minuto)</b>	> 85	76 – 85	66 – 75	56 – 65	≤ 55

PAM: presión arterial media, FC: frecuencia cardíaca

### 8-2.3 Variables secundarias Postoperatorias

Comprenden aquellas variables relativas al periodo que va desde el ingreso postoperatorio en la UCC, la primera semana, los primeros 30 días del postoperatorio y al alta.

Incluyeron:

- Duración de la estancia hospitalaria postoperatoria: número de días desde el ingreso hasta el día del alta del hospital.
- Necesidad de reingreso en UCC.
- Complicaciones cardiológicas<sup>108</sup>:
  - Arritmias supraventriculares y ventriculares.
  - Síndrome Coronario Agudo, tipo angor o infarto agudo de miocardio (IAM).  
Para la confirmación del IAM se consideró necesaria la presencia de al menos dos de los tres marcadores cardiospecíficos de isquemia: a) cambios electrocardiográficos; b) clínica característica; c) aumento de los marcadores analíticos de isquemia (troponina y/o CK-MB). En el caso del angor, se consideró probado ante la existencia de clínica característica acompañada de cambios en el registro electrocardiográfico<sup>108</sup>.
  - Insuficiencia Cardíaca: derecha y/o izquierda con repercusión clínica.
  - Complicaciones infecciosas:
    - Infección de la herida quirúrgica, considerada como la existencia de calor, rubor, tumor y dolor en la zona de la herida quirúrgica, con demostración directa o indirecta de infección<sup>109</sup>.
    - Dehiscencia de suturas: Evidencia radiológica o quirúrgica de infección intraabdominal consecuencia de dehiscencia de sutura quirúrgica<sup>110</sup>.
    - Neumonía: Presencia de infiltrados radiológicos pulmonares nuevos o progresivos, con al menos dos de los siguientes criterios clínicos: fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ; leucocitos  $> 11.000/\mu\text{L}$  o  $< 3.000/\mu\text{L}$  y/o secreciones traqueales purulentas<sup>111</sup>.
    - Bacteriemia: Presencia de al menos un hemocultivo positivo (dos si es Staph. Epidermidis) sin origen claro o procedente del catéter

central<sup>112</sup>.

- Infección urinaria: signos y síntomas de infección del tracto urinario con fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , disuria, hematuria o urocultivo positivo<sup>113</sup>.
- Presencia de signos clínicos de sepsis: definidos como presencia de infección o elevada sospecha de la misma y fallo de al menos un órgano<sup>114</sup>.
- Síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA): definido como relación  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 200$ , con infiltrados bilaterales alveolo-intersticiales en la radiografía de tórax, excluyendo causa cardiológica<sup>115</sup>.
- Insuficiencia Renal Aguda: definida como aumento de la creatinina sérica en  $\geq 0.3 \text{ mg/dl}$  o aumento  $\geq 1.5$  veces el valor de referencia en los 7 días anteriores, o volumen de orina  $< 0.5 \text{ ml/kg/h}$  durante 6 horas<sup>116</sup>.
- Mortalidad: fallecimiento en los primeros 30 días tras la cirugía.

## 9 METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

- **Estadística Descriptiva:** Se realizó un análisis descriptivo de las variables perioperatorias y de laboratorio. En las variables cuantitativas se incluyó el número de sujetos, la media y la desviación standard (DE) si seguía una distribución normal, mientras que si no se ajustaban a esa distribución se utilizó la mediana y el rango intercuartílico. Para las variables categóricas se presentaron las distribuciones de frecuencias (absolutas y relativas), el número de sujetos y el porcentaje.
- **Estadística Analítica:** Para la comparación de variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi cuadrado, con la corrección de Yates o la prueba no paramétrica exacta de Fisher, cuando las frecuencias esperadas eran inferiores a 5. Las variables cuantitativas, se compararon con la prueba de t de Student y cuando las variables no seguían una distribución normal con el test no paramétrico U de Mann-Whitney.

Con la finalidad de determinar la capacidad discriminativa de MR-ProADM, como variable

continúa, con la necesidad de soporte orgánico se calculó el AUC-ROC.

Para identificar un posible valor de corte preoperatorio de Mr-ProADM como predictivo de la necesidad de SOP, se seleccionó el valor de MR-ProADM con la mejor combinación de sensibilidad y especificidad en la curva ROC. Posteriormente, se analizaron las características diagnósticas del punto de corte: el valor predictivo positivo (VPP), el valor predictivo negativo (VPN), la razón de probabilidad positiva, la razón de probabilidad negativa y la probabilidad de diagnóstico correcto.

Se realizaron análisis univariantes:

- Análisis univariante usando el punto de corte de MR-ProADM, escogido como de mejor sensibilidad y especificidad en la curva ROC, respecto a las principales variables estudiadas de los pacientes, y se obtuvo el Odds Ratio (OR) y su intervalo de confianza del 95% (IC95%) para cada uno de ellos.
- Análisis univariante de las variables estudiadas de los pacientes en función de que precisaran SOP o no, y se obtuvo el OR y su IC95% para cada uno de ellos.
- Análisis univariante de las variables estudiadas de los pacientes en función de que fallecieran o no en el primer mes postoperatorio, y se obtuvo el OR y su IC95% para cada uno de ellos.

Se realizó análisis multivariante para determinar la verdadera asociación entre el valor preoperatorio de MR-ProADM, escogido mediante el análisis de la curva ROC, y la necesidad de SOP, se realizó un análisis de regresión logística multivariante.

Para la construcción del modelo multivariante se partió de un modelo saturado incluyendo a todas las variables consideradas relevantes y a aquellas que en el análisis univariante resultaron estar asociadas de forma estadísticamente significativas con la necesidad de soporte orgánico.

De este modelo se fueron eliminando, mediante una estrategia de exclusión escalonada, las variables que no contribuían al modelo, hasta llegar a la ecuación resultante final. Estos pasos se evaluaron mediante el coeficiente de verosimilitud (R) para determinar si existieron diferencias

estadísticamente significativas entre incluir o no un conjunto de variables en el modelo.

La ecuación resultante final de la regresión logística definió la probabilidad que tuvo cada paciente de necesitar SOP según presentase o no las variables incluidas en ese modelo, mediante los coeficientes obtenidos para cada variable explicativa ( $\beta_1, \beta_2, \beta_3 \dots$ ).

Por otra parte, la contribución de cada variable de forma independiente, es decir controlado el efecto del resto de variables explicativas, se valoró con el exponente de  $\beta$  ( $e^\beta$ ). Este exponente se interpreta como un riesgo relativo.

Para valorar la calidad del ajuste del modelo final de regresión logística, se realizó la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow, consistente en valorar la concordancia entre las probabilidades observadas en nuestra población y las estimadas por el modelo. La significación se calculó con la  $\chi^2$  de Pearson y cuanto más próxima estuviese de la unidad, mejor se consideró el ajuste.

Se calcularon las AUC-ROC de distintas combinaciones de variables pre e intraoperatorias (escalas de riesgo y biomarcadores) que fueran factores independientes de riesgo en el análisis multivariante, para escoger la mejor combinación diagnóstica desde el punto de vista de la precisión.

El análisis de los datos se realizó con el software estadístico SPSS versión 19.0 para Windows y EPIDAT versión 4.2. Consideramos diferencias estadísticamente significativas aquellas con  $p < 0.05$ .

## **10.FINANCIACIÓN**

Esta tesis doctoral ha recibido ayuda por parte de la empresa Thermofisher. Esta empresa ha proporcionado 140 de los 370 reactivos utilizados para la obtención de los resultados de MR-ProADM, y ha proporcionado la logística para el traslado de muestras desde los distintos hospitales participantes al laboratorio del Hospital Universitario de La Princesa.

## **RESULTADOS**

## 1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Un total de 373 pacientes fueron incluidos en el estudio. Se excluyeron 3 pacientes por imposibilidad de analizar la muestra (2 pacientes procedentes del Hospital del Mar y 1 del Hospital Clínico Universitario de Valladolid), quedando un total de 370 pacientes válidos que cumplieron los criterios y de los que se recogieron datos completos. De los 370 pacientes, el 53,2% (197) procedían del Hospital Universitario de La Princesa de Madrid, el 21,4% (79) del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, el 21,4% (79) del Hospital del Mar de Barcelona y el 4,1% (15) del Hospital Universitario La Paz de Madrid.

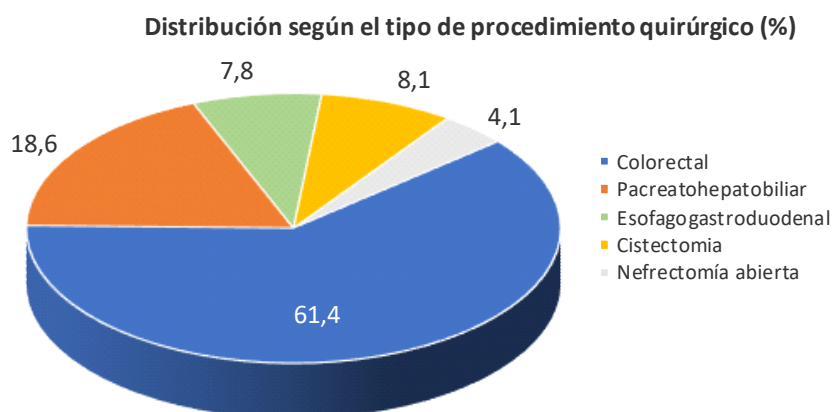
### 1.1 Datos Demográficos

La edad media de los pacientes fue de  $67,4 \pm 12,9$  años, con un rango comprendido entre 20 y 95 años, siendo el 62,2% (230) mayores de 65 años.

El 65,4% (242) eran varones y el 34,6% (128) mujeres.

### 1.2 Tipo de cirugía y tiempo de duración de la intervención

En la Figura 6 se muestra la distribución de los pacientes de la población a estudio, según el tipo de procedimiento quirúrgico abdominal realizado.



**Figura 6.** Distribución según el tipo de procedimiento quirúrgico realizado.



La duración media del procedimiento quirúrgico fue de  $236 \pm 106$  minutos. La duración media, según el tipo de procedimiento quirúrgico realizado, se muestra en la Tabla 6.

**Tabla 6: Procedimientos quirúrgicos: frecuencia y duración media de la intervención**

Grupo de cirugía	Frecuencia (n)	Duración media (minutos)
Colorectal	227	$211,4 \pm 78$
Pancreatohepatobiliar	69	$313,0 \pm 139$
Esofagogastroduodenal	29	$261,7 \pm 134$
Cistectomía	30	$267,4 \pm 80$
Nefrectomía abierta	15	$154,1 \pm 44$

### 1.3 Escalas Clínicas de Riesgo perioperatorio

- Clasificación ASA: Del total de 370 pacientes, el 57,3% (212) presentaron una puntuación  $\leq 2$  en la clasificación ASA preoperatoria, mientras que en el 42,7% (158) la puntuación fue  $\geq 3$  (Tabla 7).

**Tabla 7: Escala ASA: frecuencia y porcentaje de los valores de la escala.**

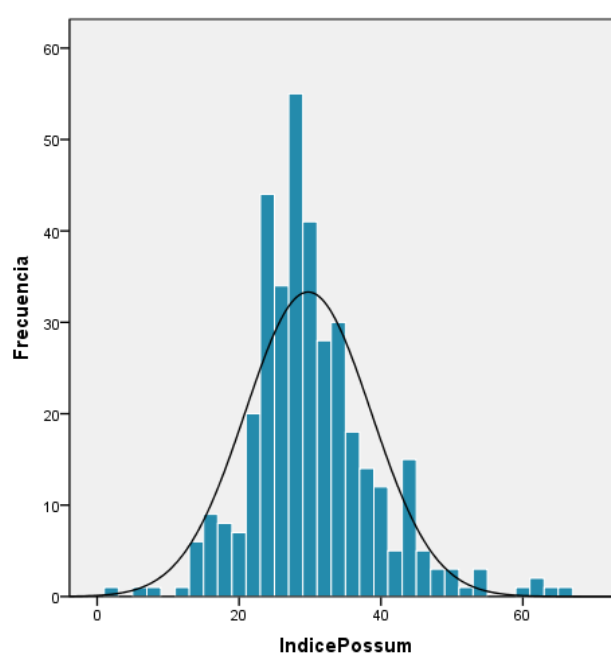
ASA	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
1	28	7,6 %
2	184	49,7 %
3	141	38,1 %
4	17	4,6 %
Total	370	100 %

- IRCR: La puntuación preoperatoria fue de 1 punto en el 77,6% de los pacientes (287), siendo  $\geq 2$  puntos en el 22,8% (83) restante (Tabla 8).

**Tabla 8. Índice de Riesgo Cardíaco Revisado (IRCR): frecuencia y porcentaje de pacientes**

Índice de Riesgo Cardíaco Revisado (IRCR)	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
1	287	77,6 %
2	64	17,3 %
3	17	4,6 %
4	1	0,3 %
5	1	0,3 %
Total	370	100 %

- Escala POSSUM: El valor medio de la puntuación POSSUM en la muestra fue de 29,74  $\pm$  8,8 puntos, siendo la mediana de 28 y el Rango Inter cuartílico (RIC) de 10 (Figura 7). El 49,5 % de los pacientes (183) presentaron una puntuación superior a 28 puntos.



**Figura 7.** Distribución de las frecuencias de los valores del índice de POSSUM en la población estudiada.

- Escala “Surgical Apgar Score” (SAS): Del total de 370 pacientes, se registró la Escala SAS en 357, de los cuales el 8,6% (32) tuvieron una puntuación  $\leq$  4, mientras que en el 81,4% (338) fue  $\geq$  5 puntos (Tabla 9).

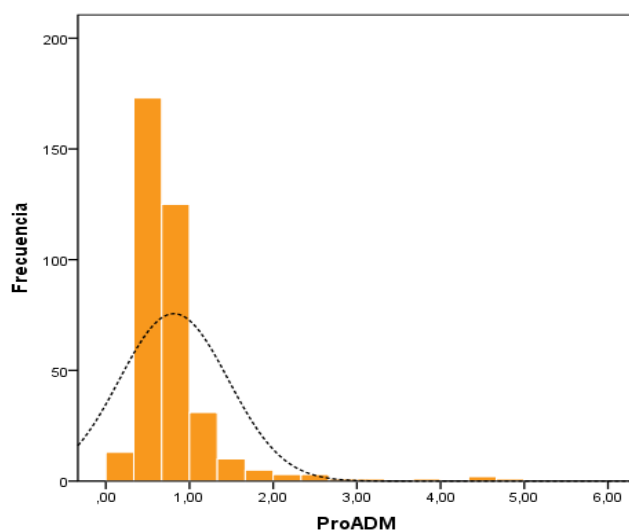
**Tabla 9: Surgical Apgar Score: frecuencia y porcentaje de los valores de la escala.**

Surgical Apgar Score	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
1	1	0,3 %
2	6	1,6 %
3	7	1,9 %
4	18	4,9 %
5	95	25,7 %
6	67	18,1 %
7	86	23,2 %
8	52	14,1 %
9	25	6,8 %
Total	357	96,5%

#### 1.4 Valores preoperatorios de MR-ProADM

El valor medio preoperatorio de MR-ProADM, en los 370 pacientes estudiados, fue de  $0,81 \pm 0,65$  nmol/L, siendo la mediana de 0,66 nmol/L y el Rango Intercuartílico (RIC) de 0,33 (figura 8).

El 7,6% de los pacientes (28) presentó un valor preoperatorio de MR-ProADM  $< 0,4$  nmol/L.



**Figura 8.** Distribución de los valores preoperatorios de MR-ProADM en la muestra estudiada

### 1.5 Complicaciones postoperatorias

En la Tabla 10 se muestran las complicaciones postoperatorias diagnosticadas en los primeros 30 días de seguimiento y su incidencia en la muestra total de pacientes estudiados.

**Tabla 10. Complicaciones postoperatorias: Frecuencia y porcentaje.**

Complicaciones postoperatorias	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Sepsis	56	15,1%
Síndrome Distrés Respiratorio Agudo	9	2,4%
Insuficiencia Renal Aguda	41	11,1%
Arritmias	13	3,5%
Síndrome Coronario Agudo	3	0,8%
Insuficiencia cardiaca	8	2,2%
Dehiscencia anastomosis	29	7,8%
Infección quirúrgica	15	4,1%
Neumonía	8	2,2%
Bacteriemia	10	2,7%
Infección urinaria	14	3,8%

### 1.6 Estancia hospitalaria y mortalidad

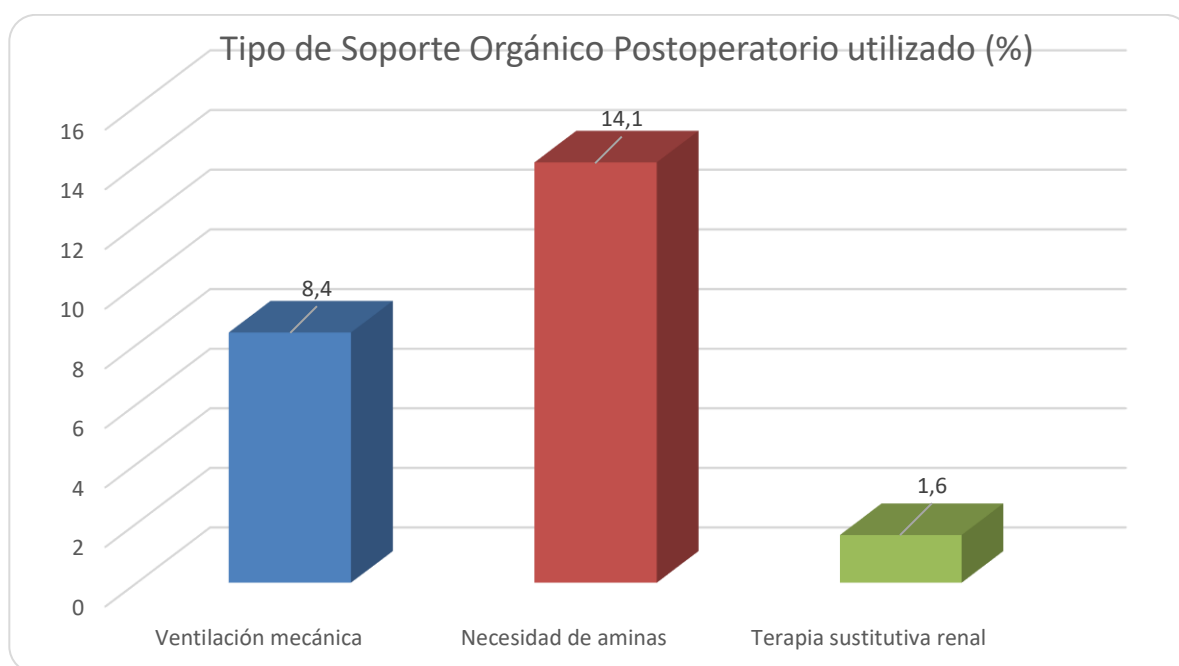
La estancia media hospitalaria fue de  $16,5 \pm 33$  días.

La mortalidad en los primeros 30 días de postoperatorio fue del 8,6% (32 pacientes).

## 2. SOPORTE ORGÁNICO POSTOPERATORIO (SOP)

### 2.1 Incidencia de la necesidad de SOP

Del total de 370 pacientes estudiados, el 17% (63) precisaron alguna de las medidas de SOP en la primera semana de postoperatorio. La incidencia en la población total, de acuerdo al tipo de medida de SOP empleada, se muestra en la Figura 9.



**Figura 9.** Incidencia de los tipos de SOP (ventilación mecánica, aminas, terapia de sustitución renal).

En la Tabla 11 se muestra el número de pacientes y porcentaje respecto a los 370 pacientes de la serie, en los que se utilizó una o más de una medida de SOP.

**Tabla 11. Frecuencia y porcentaje de la necesidad de SOP.**

<b>Soporte Orgánico Postoperatorio</b>	<b>Frecuencia (n)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Solo Aminas	31	8,4%
Solo Ventilación mecánica	10	2,7%
Solo Terapia sustitutiva renal	0	0%
Aminas + Ventilación mecánica	16	4,3%
Aminas + Terapia sustitutiva renal	1	0,3%
Ventilación mecánica + Terapia sustitutiva renal	1	0,3%
Aminas + Ventilación mecánica + Terapia sustitutiva renal	4	1,1%

## 2.2 Asociación de la necesidad de SOP con variables preoperatorias. Análisis univariante

Las variables preoperatorias que en el análisis univariante mostraron asociación con necesidad de SOP, se muestran en la Tabla 12.

**Tabla 12: Asociación entre la necesidad de SOP y las variables preoperatorias analizadas.**

	<b>SOP (n=63)</b>	<b>No SOP (n=307)</b>	<b>p</b>
Edad (años)	70,9 ± 13	66,7 ± 13	<0.05
Sexo masculino	74,6%	63,5%	ns
Tiempo quirúrgico (min)	304,5 ± 144	222,4 ± 90	<0.05
MR-ProADM (nmol/L)	1,16 ± 1,15	0,74 ± 0,46	<0.05

Los pacientes que precisaron SOP tuvieron una edad media superior ( $p<0,05$ ). Esta diferencia también resultó significativa respecto a la duración de la cirugía, siendo mayor el tiempo medio quirúrgico en los pacientes que precisaron SOP frente a los que no lo precisaron ( $p<0,05$ ).

El valor medio preoperatorio de MR-ProADM en los pacientes que precisaron SOP también fue superior al de aquellos que no lo precisaron ( $p<0,05$ ).

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre la necesidad de SOP y el sexo de los pacientes.

Al analizar la necesidad de SOP según el grupo de procedimientos quirúrgicos, se detectaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ), siendo mayores los porcentajes de SOP tras intervenciones quirúrgicas pancreato-hepato-biliares, esófago-gastro-duodenales y cistectomías. En cirugía de colon y nefrectomía abierta hubo un mayor porcentaje de pacientes que no precisaron SOP (Tabla 13).

**Tabla 13. Relación entre el Tipo de Cirugía y la necesidad de SOP.**

Grupo de cirugía	SOP (n=63)	No SOP (n=307)
Colorectal	33,3% (n=21)	67,1% (n=206)
Pancreatohepatobiliar	36,5% (n=23)	15% (n=46)
Esofagogastroduodenal	14,3% (n=9)	6,5% (n= 20)
Cistectomía	14,3% (n=9)	6,8% (n= 21)
Nefrectomía abierta	1,6% (n=1)	4,6% (n= 14)
Total	100% (n=63)	100% (307)

### **2.3 Asociación entre la necesidad de SOP y escalas de riesgo perioperatorias. Análisis univariante**

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre puntuación  $ASA \geq 3$ , ni puntuaciones del  $IRCR \geq 2$ , con la necesidad de SOP, frente a pacientes con puntuaciones más bajas en la clasificación ASA y en el IRCR.

Sí se observó asociación entre la necesidad de SOP y valores del Índice POSSUM  $\geq 28$  (OR = 1,9; IC95%: 1,58-2,24), así como con valores en la escala SAS  $\leq 4$  (OR = 5,5; IC95%: 2,91-10,47) (Tabla 14).

**Tabla 14. Asociación entre Escalas de Riesgo Perioperatorio y necesidad de SOP.**

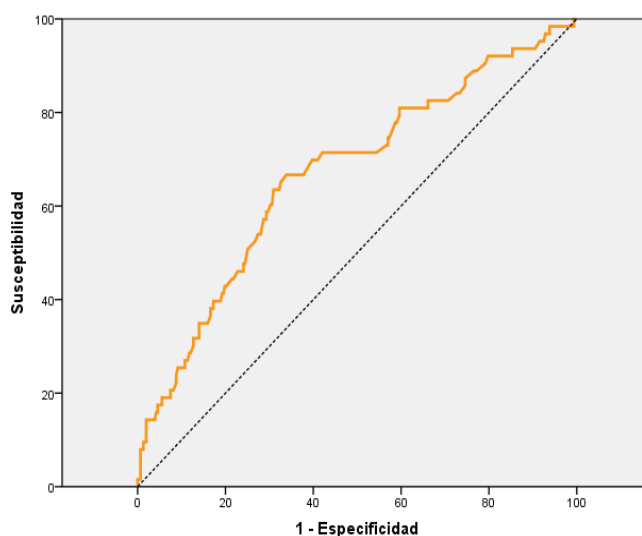
	<b>SOP (n=63)</b>	<b>No SOP (n=307)</b>	<b>p</b>
ASA $\geq 3$	52,4%	40,7%	ns
IRCR $\geq 2$	30,2%	20,8%	ns
Índice POSSUM $\geq 2$	81,0%	43%	<0.05
SAS $\leq 4$	27%	4,9%	<0.05

ASA: American Society of Anesthesiologists; IRCR: Índice de Riesgo Cardíaco Revisado; POSSUM: Physiological and Operative Severity Score for the Enumeration of Mortality and Morbidity; SAS: Surgical Apagar Score

### 3. MR-ProADM Y NECESIDAD DE SOP

#### 3.1 Determinación del punto de corte de riesgo para la necesidad de SOP

Se analizó el área bajo la curva ROC de los valores preoperatorios de MR-ProADM asociados a la necesidad de SOP, obteniendo un AUC-ROC de 0,67 (IC95%: 0,59-0,75) (Figura 10).



**Figura 10.** Curva ROC de valores preoperatorios de MR-ProADM respecto a la necesidad de SOP.

El valor de MR-ProADM preoperatorio, calculado mediante coordenadas de la curva ROC, que mostró el mejor compromiso de sensibilidad y especificidad para predecir la necesidad de SOP, resultó ser de 0,70 nmol/L.



Al analizar las características diagnósticas de los niveles preoperatorios de MR-ProADM  $\geq 0,70$  nmol/L se obtuvieron los siguientes resultados (Tabla 15).

**Tabla 15. Características diagnósticas de MR-ProADM  $\geq 0,70$  nmol/L.**

Características diagnósticas de MR-ProADM $\geq 0,70$ nmol/L	Valor Estadístico	IC 95%	
		Límite inferior	Límite superior
Sensibilidad	69,84%	56,82%	80,43%
Especificidad	59,93%	54,20%	65,42%
Valor predictivo positivo	26,35%	19,98%	33,82%
Valor predictivo negativo	90,64%	85,56%	94,12%
Razón de probabilidad positiva	1,74	1,41	2,16
Razón de probabilidad negativa	0,50	0,34	0,74
Probabilidad de diagnóstico correcto	62%	56,4%	66,56%

Con las características diagnósticas descritas en la Tabla 15, la “probabilidad de acierto” para predecir la necesidad de SOP en pacientes con un valor preoperatorio de MR-ProADM  $\geq 0,70$  nmol/L, fue del 62% (IC95%: 56,43% – 66,56%).

Para el valor de MR-ProADM  $\geq 0,70$  nmol/L como punto de corte, el valor predictivo negativo obtenido fue del 91%. Ningún paciente de la muestra con un valor preoperatorio de MR-ProADM  $\leq 0,25$  nmol/L precisó SOP.

En el análisis univariante realizado para determinar variables perioperatorias asociadas a necesidad de SOP, además de las variables ya descritas en las tablas previas (edad, tipo de cirugía, Índice de POSSUM y SAS), el 26,4% de los pacientes con niveles preoperatorios de MR-ProADM  $\geq 0,70$  nmol/L precisaron SOP, frente al 9,4% de aquellos con niveles de MR-ProADM  $< 0,70$  nmol/L ( $p < 0,05$ ) (Tabla 16).

**Tabla 16. Análisis Univariante de la necesidad de SOP respecto a las variables perioperatorias estudiadas (demográficas, cirugías, escalas y MR- ProADM).**

	OR	IC 95%	p
Edad $\geq$ 65 años	1,7	1,00 – 2,76	<0,05
Sexo	0,6	0,38 – 1,09	ns
Tipo de cirugía	5,5	2,20 – 5,65	<0,05
ASA $\geq$ 3	1,5	0,94 – 2,31	Ns
IRCR $\geq$ 2	1,5	0,92 – 2,41	ns
Índice POSSUM $\geq$ 28	4,3	2,40 – 7,87	<0,05
SAS $\leq$ 4	3,9	2,56 – 5,95	<0,05
MR-Pro-ADM $\geq$ 0,70 nmol/L	2,8	1,71 – 4,63	<0,05

ASA: American Society of Anesthesiologists; IRCR: Índice de Riesgo Cardíaco Revisado, POSSUM: Physiological and Operative Severity Score for the Enumeration of Mortality and Morbidity; SAS: Surgical Apagar Score

### **3.2 Asociación entre MR-ProADM $\geq$ 0,70 nmol/L y SOP. Análisis multivariante**

El análisis multivariante, realizado mediante regresión logística, para determinar si el nivel preoperatorio de MR-ProADM  $\geq$  0,70 nmol/L fue una variable independiente asociada a la necesidad de SOP, incluyó todas aquellas variables perioperatorias que mostraron asociación estadísticamente significativa en el análisis univariante con la necesidad de SOP. Los resultados se muestran en la Tabla 17.

**Tabla 17. Análisis Multivariante de la necesidad de SOP respecto a las variables perioperatorias estudiadas (demográficas, cirugías, escalas y MR-ProADM).**

	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
Edad $\geq$ 65 años	1,0	0,49 – 2,07	ns
Sexo	0,7	0,35 – 1,40	ns
Tipo de cirugía	1,2	0,98 – 1,58	ns
ASA $\geq$ 3	0,8	0,41 – 1,65	ns
IRCR $\geq$ 2	0,9	0,42 - 1.84	ns
Índice POSSUM $\geq$ 28	4,4	2,09 – 9,16	<0,05
SAS $\leq$ 4	5,3	2,30 – 12,4	<0,05
MR-ProADM $\geq$ 0,70 nmol/L	2,6	1,33 – 5,09	<0,05

ASA: American Society of Anesthesiologists; IRCR: Índice de Riesgo Cardíaco Revisado; POSSUM: Physiological and Operative Severity Score for the Enumeration of Mortality and Morbidity, SAS: Surgical Apagar Score

El análisis multivariante confirmó que el nivel preoperatorio de MR-ProADM  $\geq$  0,70 nmol/L resultó ser un factor independiente asociado a riesgo de necesidad de SOP, presentando esos pacientes un riesgo 2,6 veces mayor de SOP que aquellos con niveles menores. Esta asociación fue independiente a la edad, el sexo, el tipo de cirugía y de las puntuaciones obtenidas en las escalas de riesgo perioperatorias.

También resultaron factores independientes de riesgo de necesidad de SOP el SAS  $\leq$  4 (OR 5,3; IC 2,30-12,4;  $p < 0,05$ ) y el índice POSSUM  $\geq$  28 (OR 4,4; IC 2,09-9,16;  $p < 0,05$ ).

### **3.3 Escala combinada de predicción de la necesidad de SOP**

Se realizó un análisis multivariante, mediante regresión logística, con la finalidad de construir un modelo explicativo de la necesidad de SOP. Las variables introducidas en el modelo fueron: edad  $\geq$  65 años, sexo, tipo de cirugía, ASA  $\geq$  3, IRCR  $\geq$  2, SAS  $\leq$  4, Índice POSSUM  $\geq$  28 y MR-ProADM  $\geq$  0,70 nmol/L.

La prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow ( $\chi^2$  de Pearson = 9,10; 7 g.l.;  $p > 0,05$ ) indicó buena concordancia entre las probabilidades observadas en la población estudiada y las estimadas por el modelo.

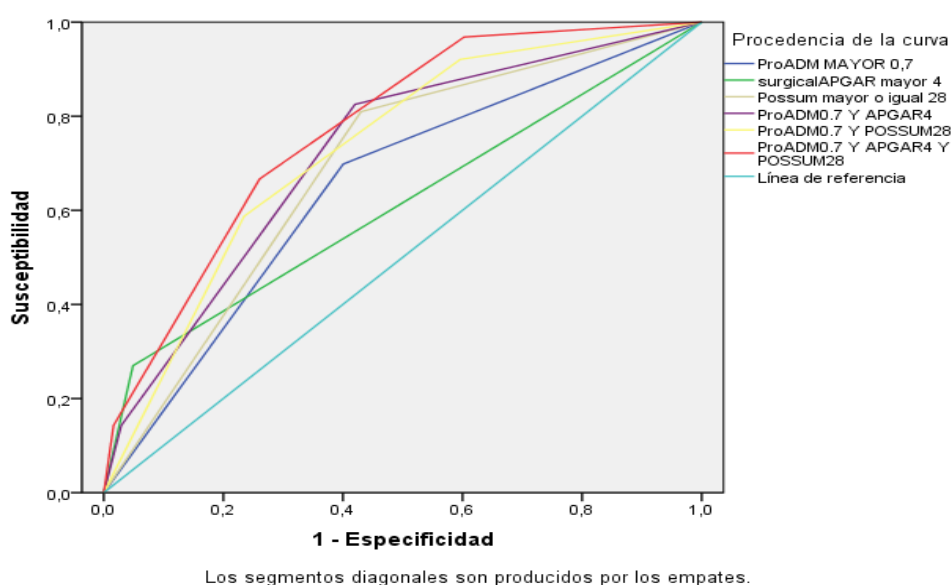
Se construyeron las nuevas variables combinando los factores predictivos identificados y se calculó su asociación con SOP, destacando la OR de 6,2 para el panel compuesto por MR-proADM y SAS. Los resultados se muestran en la Tabla 18.

**Tabla 18. Asociación con la necesidad de SOP de la combinación de variables predictivas**

	OR	IC 95%	p
MR-ProADM $\geq 0,70$ + POSSUM $\geq 28$	4,9	2,7-9,2	$p < 0,05$
MR-ProADM $\geq 0,70$ + SAS $\leq 4$	6,2	2,6-15,1	$p < 0,05$
MR-ProADM $\geq 0,70$ + SAS $\leq 4$ + POSSUM $\geq 28$	4,1	2,5-6,6	$p < 0,05$

POSSUM: Physiological and Operative Severity Score for the Enumeration of Mortality and Morbidity; SAS: Surgical Apgar Score

Se realizó un análisis comparativo mediante el cálculo del área bajo la curva ROC de las distintas combinaciones resultantes del modelo de regresión logística, con el fin de determinar la mejor puntuación en la predicción de la necesidad de SOP (Figura 11).



**Figura 11.** Comparación de las curvas ROC de las variables con asociación significativa con la necesidad de SOP y de la combinación de las mismas.

El mejor panel resultó ser el que combinó las tres variables identificadas en el modelo explicativo ( $\text{MR-ProADM} \geq 0,70 \text{ nmol/L} + \text{SAS} \leq 4 + \text{Índice POSSUM} \geq 28$ ), mostrando una capacidad predictiva entre el 71%-83%, seguido de la combinación de dos variables ( $\text{MR-ProADM} \geq 0,7 \text{ nmol/L} + \text{Índice POSSUM} \geq 28$ ), cuya capacidad predictiva fue del 66%-79%, similar a la obtenida con la combinación de  $\text{MR-Pro-ADM} \geq 0,70 \text{ nmol/L} + \text{SAS} \leq 4$ , que resultó estar entre el 65%-79% (Tabla 19).

**Tabla 19. Área bajo la curva ROC de las variables con asociación significativa independiente, y de las combinaciones predictivas creadas con esas variables.**

	Área	IC 95%	
		Inferior	Superior
Surgical Apgar Score $\geq 4$	0,610	0,526	0,694
MR-ProADM $\geq 0,7$	0,670	0,590	0,750
Índice POSSUM $\geq 28$	0,690	0,623	0,757
MR-ProADM $\geq 0,7 + \text{Surgical Apgar Score} \geq 4$	0,721	0,654	0,787
MR-ProADM $\geq 0,7 + \text{Índice POSSUM} \geq 28$	0,729	0,666	0,793
MR-ProADM $\geq 0,7 + \text{Surgical Apgar Score} \geq 4 + \text{POSSUM} \geq 28$	0,771	0,713	0,828

POSSUM: Physiological and Operative Severity Score for the Enumeration of Mortality and Morbidity

#### 4. VARIABLES PREOPERATORIAS ASOCIADAS A $\text{MR-ProADM} \geq 0,70 \text{ nmol/L}$

##### 4.1 Análisis univariante

La edad media de los pacientes con niveles de  $\text{MR-ProADM} \geq 0,70 \text{ nmol/L}$  fue mayor que la de los pacientes con  $\text{MR-ProADM} < 0,70 \text{ nmol/L}$  ( $p < 0,05$ ).

Igualmente, se encontró asociación significativa ( $p < 0,05$ ) entre niveles preoperatorios de  $\text{MR-ProADM} \geq 0,70 \text{ nmol/L}$  y las siguientes escalas de riesgo analizadas:  $\text{IRCR} \geq 2$ ,  $\text{ASA} \geq 3$  e índice  $\text{Possum} \geq 28$  (Tabla 20).

**Tabla 20. Comparación entre los pacientes con MR-ProADM mayor o menor de 0,70 nmol/L respecto a las variables estudiadas (demográficas, tiempo de cirugía, y escalas)**

	MR-Pro-ADM < 0,70 (n=203)	MR-Pro-ADM ≥ 0,70 (n=167)	p
Edad (años)	63,5 ± 13	72,1 ± 11	<0,05
Sexo (% varones)	67,7	63,5	ns
Tiempo quirúrgico (min)	232,6 ± 101	241,1 ± 111	ns
ASA ≥3 (%)	30,0	58,1	<0,05
IRCR ≥ 2 (%)	12,8	34,1	<0,05
Índice POSSUM ≥28 (%)	36,5	65,3	<0,05
SAS 1-4 (%)	6,9	10,8	ns

ASA: American Society of Anesthesiologists; IRCR: Índice de Riesgo Cardíaco Revisado; POSSUM: Physiological and Operative Severity Score for the Enumeration of Mortality and Morbidity; SAS: Surgical Apagar Score

En el análisis univariante no se detectaron diferencias estadísticamente significativas para una asociación entre niveles de MR-ProADM ≥ 0,70 nmol/L y el sexo, la duración de la cirugía, ni la puntuación SAS.

En la Tabla 21 se muestran los resultados del análisis univariante expresado en OR.

**Tabla 21. Análisis Univariante (expresado en OR). MR-ProADM ≥ 0,70 nmol/L respecto a las variables estudiadas.**

	OR	IC 95%	p
Edad ≥ 65 años	1,7	1,42 – 1,96	<0,05
Sexo	0,9	0,71 – 1,15	ns
Grupo cirugía	1,0	0,79 – 1,27	ns
ASA ≥3	1,9	1,48 - 2,34	<0,05
RCRI ≥ 2	1,8	1,46 - 2,20	<0,05
Índice POSSUM ≥ 28	1,9	1,50 - 2,45	<0,05
SAS ≤ 4	1,3	0,92 – 1,77	ns

ASA: American Society of Anesthesiologists; IRCR: Índice de Riesgo Cardíaco Revisado; POSSUM: Physiological and Operative Severity Score for the Enumeration of Mortality and Morbidity; SAS: Surgical Apagar Score

## 4.2 Análisis multivariante

En el análisis multivariante, realizado mediante regresión logística para estudiar la relación entre niveles preoperatorios de MR-ProADM  $\geq 0,70$  nmol/L y las variables perioperatorias, se incluyeron todas aquellas variables con una asociación estadísticamente significativa en el análisis univariante. Los resultados se muestran en la Tabla 22.

**Tabla 22. Análisis Multivariante de los niveles preoperatorios de MR-ProADM  $\geq 0,70$  nmol/L respecto a las variables estudiadas (demográficas, cirugías y escalas).**

	OR	IC 95%	p
Edad $\geq 65$ años	3,0	1,85 – 4,99	<0,05
Sexo	1,2	0,71 – 1,93	ns
Grupo cirugía	1,2	0,95 – 1,42	ns
ASA $\geq 3$	1,9	1,11 – 3,09	<0,05
IRCR $\geq 2$	1,6	0,88 – 2,98	ns
Índice POSSUM $\geq 28$	2,0	1,26 – 3,30	<0,05
SAS $\leq 4$	1,3	0,59 – 2,96	ns

ASA: American Society of Anesthesiologists; IRCR: Índice de Riesgo Cardíaco Revisado; POSSUM: Physiological and Operative Severity Score for the Enumeration of Mortality and Morbidity; SAS: Surgical Apagar Score

El análisis de regresión logística comprobó que la presencia de niveles preoperatorios de MR-ProADM  $\geq 0,70$  nmol/L se asoció de forma independiente con la edad  $\geq 65$  años (OR 3; IC 1,85–4,99;  $p<0,05$ ), con el valor de ASA  $\geq 3$  (OR 1,9; IC 1,11– ,09;  $p<0,05$ ) y con Índice Possum  $\geq 28$  (OR 2,0; IC 1,26 – 3,30;  $p<0,05$ ).

No se encontró relación entre niveles preoperatorios de MR-ProADM  $\geq 0,70$  nmol/L con el sexo, ni con el tipo de cirugía, ni con RCRI  $\geq 2$ , ni con SAS  $\leq 4$ .

## 5. ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD POSTOPERATORIA

### 5.1 Análisis univariante

En la muestra analizada se detectó una asociación estadísticamente significativa entre la mortalidad en los primeros 30 días de postoperatorio con la edad, el sexo, el tipo de cirugía, el tiempo quirúrgico, MR-ProADM  $\geq 0,70$  nmol/L y la necesidad de SOP. Igualmente, se encontró asociación entre la mortalidad y la puntuación de las siguientes escalas de riesgo analizadas: ASA  $\geq 3$ , índice POSSUM  $\geq 28$  y escala SAS  $\leq 4$  (Tabla 23).

**Tabla 23. Comparación entre los pacientes que fallecieron con los que sobrevivieron a los 30 días, respecto a las variables estudiadas (demográficas, tiempo quirúrgico, escalas, MR-ProADM  $\geq 0,70$  nmol/L y necesidad de SOP).**

	Exitus (n=32)	Supervivientes a 30 días (n=338)	p
Edad (años, DS)	74,0 $\pm$ 10	66,8 $\pm$ 13	<0,05
Sexo (% varones)	84,4%	63,6%	<0,05
Tiempo quirúrgico (min, DS)	315,9 $\pm$ 134	228,9 $\pm$ 99	<0,05
IRCR $\geq 2$	31,3%	21,6%	ns
SAS 1-4	18,8%	7,7%	<0,05
ASA $\geq 3$	62,5%	40,8%	<0,05
Escala POSSUM $\geq 28$	84,4%	46,2%	<0,05
MR-ProADM $\geq 0,70$ nmol/L	68,8%	42,9%	<0,05
SOP	62,5%	12,7%	<0,05

ASA: American Society of Anesthesiologists; IRCR: Índice de Riesgo Cardíaco Revisado; POSSUM: Physiological and Operative Severity Score for the Enumeration of Mortality and Morbidity; SAS: Surgical Apgar Score

Expresado en OR, el análisis univariante para variables asociadas a mortalidad postoperatoria se muestra en la Tabla 24.



**Tabla 24. Análisis Univariante (expresado en OR) para las variables estudiadas asociadas a mortalidad postoperatoria a 30 días.**

	OR	IC 95%	p
Edad $\geq$ 65 años	3,3	1,30 – 8,34	<0,05
Sexo (varón)	2,9	1,13 – 7,24	<0,05
Grupo de cirugía	3,2	1,59 – 6,24	<0,05
Tiempo quirúrgico $\geq$ 236 min	2,3	1,15 – 4,67	<0,05
IRCR $\geq$ 2	1,6	0,78 – 3,19	ns
SAS 1-4	2,4	1,08 - 5,48	<0,05
ASA $\geq$ 3	2,2	1,13 - 4,44	<0,05
Índice POSSUM $\geq$ 28	5,5	2,17 – 14,02	<0,05
MR-ProADM $\geq$ 0,70 nmol/L	2,7	1,30 - 5,49	<0,05
SOP	8,1	4,19 – 15,75	<0,05

ASA: American Society of Anesthesiologists; IRCR: Índice de Riesgo cardíaco Revisado; POSSUM: Physiological and Operative Severity Score for the Enumeration of Mortality and Morbidity; SAS: Surgical Apagar Score; SOP: Soporte Orgánico Postoperatorio

## 5.2 Análisis multivariante

En el análisis multivariante realizado mediante regresión logística para identificar variables preoperatorias asociadas de forma independiente a mortalidad postoperatoria, se incluyeron todas aquellas variables preoperatorias que mostraron asociación estadísticamente significativa en el análisis univariante (Tabla 24), así como aquellas que se consideraron relevantes en la asociación. Los resultados se muestran en la Tabla 25.

**Tabla 25. Análisis Multivariante de la mortalidad respecto a las variables estudiadas (demográficas, tiempo quirúrgico, escalas, MR-ProADM mayor de 0,70 nmol/L), y necesidad de SOP.**

	OR	IC 95%	p
Edad $\geq$ 65 años	2,4	0,79 – 6,99	ns
Sexo	0,4	0,12 – 1,04	ns
Grupo de cirugía	1,0	0,67 – 1,41	ns
Tiempo quirúrgico $\geq$ 236 min	1,5	0,62 – 3,55	ns
IRCR $\geq$ 2	0,6	0,24 – 1,67	ns
SAS 1-4	0,9	0,28 – 3,02	ns
ASA $\geq$ 3	1,5	0,60 – 3,86	ns
Índice POSSUM $\geq$ 28	3,1	1,03 – 9,50	<0,05
MR-ProADM $\geq$ 0,70 nmol/L	1,3	0,51 – 3,12	ns
SOP	7,2	3,01 – 17,33	<0,05

ASA: American Society of Anesthesiologists; IRCRI: Índice de Riesgo Cardíaco Revisado; POSSUM: Physiological and Operative Severity Score for the Enumeration of Mortality and Morbidity; SAS: Surgical Apagar Score; SOP: Soporte Orgánico Postoperatorio

En el análisis multivariante se identificó una asociación estadísticamente significativa entre la mortalidad y una puntuación en el índice POSSUM  $\geq$  28. Así, los pacientes con un Índice POSSUM  $\geq$  28 presentaron 3,1 veces más riesgo de mortalidad durante el primer mes de postoperatorio y esa asociación fue independiente de la edad, el sexo, la cirugía practicada, el tiempo quirúrgico, un valor de IRCR  $\geq$  2, una puntuación entre 1 y 4 en la Escala SAS, un valor ASA  $\geq$  de 3, una MR-ProADM  $\geq$  a 0,70 nmol/L y la necesidad de SOP.

Finalmente, los pacientes que precisaron SOP tuvieron 7,2 veces más riesgo de mortalidad en el primer mes de postoperatorio de forma independiente al efecto de la edad, el sexo, el tipo de cirugía practicada, el tiempo quirúrgico, un índice Lee  $\geq$  2, una puntuación entre 1 y 4 en la Escala SAS, un valor ASA  $\geq$  3, un índice POSSUM  $\geq$  28 y una MR-Pro-ADM  $\geq$  a 0,70 nmol/L.

## **DISCUSIÓN**

## **1. Resultados principales**

Nuestros resultados confirmaron la asociación existente entre los niveles séricos preoperatorios de MR-ProADM y la necesidad de SOP en los primeros siete días tras cirugía programada oncológica abdominal de riesgo intermedio y alto.

El valor preoperatorio de MR-ProADM con mejor compromiso de sensibilidad y especificidad para predecir la necesidad de SOP fue de 0,7 nmol/L.

Este es, según nuestro conocimiento, el primer estudio prospectivo, multicéntrico, que establece el valor pronóstico de MR-ProADM para predecir la necesidad de SOP, con una “probabilidad de acierto” del 62%. Además, el hecho de presentar un VPN superior al 90%, nos permite afirmar, con alta probabilidad, que pacientes programados para cirugía oncológica abdominal con niveles séricos preoperatorios de MR-ProADM < 0,70 nmol/L no precisarán SOP.

## **2. Caracterización de la población del estudio**

La serie estudiada de 370 pacientes es representativa de la población programada para cirugía oncológica abdominal de riesgo intermedio y alto. Con una edad media de 67 años, superior a la media de edad descrita en investigaciones en el contexto perioperatorio europeo<sup>8</sup>, nuestra muestra refleja el envejecimiento asociado a la práctica de la cirugía oncológica y a las características demográficas de nuestra zona de influencia.

En nuestra serie, el 60% de la cirugía fue colorectal, clasificada como de riesgo intermedio<sup>34</sup>, habiendo además un 35% de intervenciones consideradas de alto riesgo. Por otra parte, en las escalas clínicas utilizadas para la evaluación preoperatoria en los pacientes de nuestra serie, destacó que el 43% de ellos presentaron una puntuación en la clasificación ASA  $\geq 3$ , frente a la población quirúrgica en el ya mencionado EUSOS, en el que el porcentaje de pacientes con puntuación ASA  $\geq 3$  fue solo del 28,8 %<sup>8</sup>. Igualmente, una puntuación preoperatoria en el ICR  $\geq 2$  puntos en el 22,8% de los pacientes de nuestra serie, contribuye a la descripción del riesgo perioperatorio en la población quirúrgica oncológica analizada.

Estas características parecen indicar una probabilidad aumentada de sufrir complicaciones postoperatorias en la población estudiada.

Un aspecto interesante fue la caracterización de los valores preoperatorios de MR-ProADM en la población quirúrgica oncológica. Como se ha comentado en la Introducción, los valores de MR-ProADM considerados normales en la población sana se han establecido en un rango de 0,10 y 0,64 nmol/L, con un valor medio de 0,33 nmol/L, sin diferencias significativas entre hombres y mujeres<sup>55</sup>.

Se ha descrito que estos valores aumentan con la edad, estableciéndose como normal un valor medio de 0,41 nmol/L (rango entre 0,26 y 0,56 nmol/L) para mayores de 55 años.

En nuestra muestra, la media del valor preoperatorio de MR-ProADM fue de 0,81 nmol/L y, llamativamente, solo el 7,6% de los pacientes de la serie presentaron valores por debajo de 0,41 nmol/L, valor medio descrito como normal en la población mayor de 55 años.

Los niveles elevados de MR-ProADM se han descrito asociados a presencia de enfermedad cardiovascular<sup>73</sup> y también a enfermedades oncológicas<sup>117</sup>. Así, Munirah Al Shuaibi et al.<sup>118</sup> en su investigación en pacientes oncohematológicos con riesgo de infección observan que el valor medio de MR-ProADM fue de 0,68 nmol/L. Pavo et al.<sup>117</sup> investigando sobre la utilidad de distintos biomarcadores para predecir complicaciones cardiovasculares en pacientes afectados por distintos tipos de cáncer, concluyen que el valor medio de la MR-ProADM osciló entre 0,49 y 0,62 nmol/L, incrementándose según era más avanzado el estadio de la enfermedad oncológica.

La asociación entre enfermedad oncológica y elevación de niveles de MR-ProADM observada en nuestros resultados, puede deberse a que la propia enfermedad oncológica provoque una alteración *silente* del sistema cardiovascular, por disfunción endotelial, con producción de citoquinas y biomarcadores en el contexto de una alteración neurohumoral e inflamación asociada a la enfermedad oncológica como postulan Pavo et al.<sup>117</sup>.

### 3. Soporte Orgánico Postoperatorio (SOP) y resultados

Los pacientes intervenidos de cirugía mayor sufren un trauma quirúrgico y una respuesta inflamatoria, que pueden determinar, asociadas a las condiciones basales y comorbilidades del paciente, el fallo de uno o varios órganos que precisen soporte temporal<sup>103</sup>.

La incidencia de SOP, definido como la necesidad de vasoconstrictores tras una adecuada resucitación, necesidad de soporte mecánico respiratorio y/o de terapias de sustitución renal, fue del 17% en los pacientes de nuestra serie. Dale et al.<sup>105</sup> encontraron que, tras cirugía colorectal, el 9% de los pacientes recibieron SOP y que esa necesidad se correlacionó de manera significativa con mayor incidencia de complicaciones postoperatorias. La diferencia en la incidencia de SOP con nuestra serie puede deberse fundamentalmente a diferencias en el tipo de cirugía estudiado, al incluir nuestra muestra un 35% de cirugías de alto riesgo no colorectales, ya que fue en esos tipos de cirugías de alto riesgo donde encontramos una incidencia mayor de SOP (32%), frente a la cirugía colorectal (9%).

La importancia de prever la necesidad de SOP radica en la gestión de recursos materiales y humanos, en la prolongación de estancia hospitalaria y en su asociación con la mortalidad. Las variables estudiadas que se asociaron con la necesidad de SOP fueron la edad, el tipo de cirugía, el tiempo quirúrgico prolongado, la escala POSSUM  $\geq 28$  y la puntuación SAS  $\leq 4$ . Sin embargo, no encontramos asociación entre la necesidad de SOP con las puntuaciones en la clasificación ASA ni con el IRCR. Ambas son escalas de riesgo de uso universal en la valoración preoperatoria con fines pronósticos, aunque no han sido elaboradas de manera específica para la predicción de SOP y en nuestra población no mostraron utilidad para este propósito. Sin embargo, la puntuación de otras escalas de riesgo como el POSSUM y SAS sí lo hicieron. La diferencia, posiblemente se deba a que estas dos últimas escalas de riesgo incluyen específicamente variables intraoperatorias.

El valor pronóstico de la escala POSSUM fue puesto de manifiesto por Lobo et al.<sup>15</sup> demostrando ser significativamente más elevado su valor medio en los fallecidos que en los supervivientes. Sin embargo, el uso clínico de esta escala, por su complejidad, es poco relevante fuera del contexto de la investigación.

Por su parte, el SAS es una escala intraoperatoria sencilla que predice riesgo postoperatorio,

aunque recoge exclusivamente variables intraoperatorias.

En nuestra serie, el tipo de SOP más frecuente fue la necesidad de vasoconstrictores, siendo utilizados en el 14% de los pacientes. Futier et al.<sup>20</sup> estudiaron la relación entre la presencia de hipotensión perioperatoria y la incidencia de complicaciones postoperatorias, encontrando una asociación significativa entre ambas y alertando del riesgo de la hipotensión arterial perioperatoria prolongada. Simultáneamente el uso excesivo de fluidoterapia en el tratamiento de la hipotensión arterial se ha relacionado con peores resultados postoperatorios, por lo que la administración de noradrenalina en el perioperatorio de cirugía mayor se ha postulado como tratamiento<sup>119</sup>. La aplicación de protocolos de terapia guiada por objetivos mediante monitorización hemodinámica, que incluya sistemas de predicción para estratificar el riesgo y para monitorizar la respuesta al tratamiento, parece la actitud idónea<sup>95,120</sup>.

#### **4. MR-ProADM como marcador de riesgo y de necesidad de SOP**

En nuestro estudio, la media de los niveles séricos preoperatorios de MR-ProADM en los pacientes que precisaron SOP fue de 1,16 nmol/L, frente a un valor medio de 0,74 nmol/L en los pacientes sin necesidad de SOP, presentando esta diferencia una significación estadística en el análisis univariante.

El valor pronóstico de la MR-ProADM ha sido estudiado fundamentalmente en el contexto de la sepsis. Chris Cain et al.<sup>64</sup> observaron que los valores de MR-ProADM aumentaron significativamente según la gravedad de la sepsis. Estos resultados han sido ratificados por otros grupos como los de Valenzuela et al.<sup>62</sup> y Surberviola et al.<sup>121,122</sup>,

El hallazgo en nuestros pacientes de niveles de MR-ProADM similares a los de pacientes con respuesta inflamatoria sistémica en esta serie, sugiere también la existencia de inflamación y de alteración endotelial silentes en el periodo perioperatorio, responsables del fallo orgánico y la consecuente necesidad de SOP.

Entre los estudios referidos al valor pronóstico de MR-ProADM en pacientes con patología cardíaca, destaca el BACH<sup>74</sup> (Biomarkers in Acute Heart Failure), realizado en pacientes con sospecha

diagnóstica de insuficiencia cardíaca, en el que los valores de la mediana de MR-ProADM en los pacientes que no sobrevivieron fue de 1,57 nmol/L frente 0,84 nmol en los supervivientes.

Todos los trabajos anteriormente citados mostraron en general que los niveles séricos de MR-ProADM se comportan como un indicador de gravedad en un amplio espectro de patologías como la sepsis o la enfermedad cardiovascular.

Los niveles circulantes de ADM aumentan significativamente con la estimulación por diversos factores, incluidas las catecolaminas, la hipoxia, el estrés oxidativo, los mediadores inflamatorios y las citoquinas. Todo esto da sentido a su asociación con la necesidad de SOP y a su potencial utilidad como biomarcador perioperatorio<sup>123</sup>.

Respecto al valor pronóstico de MR-ProADM en el paciente quirúrgico, solo conocemos dos estudios realizados con MR-ProADM preoperatoria en cirugía no cardíaca. Uno es el estudio piloto de esta tesis<sup>94</sup>, y el otro es el de Golubović et al.<sup>93</sup>.

El estudio piloto realizado en nuestro centro encontró una incidencia de SOP del 13,6%, y unos valores medios de MR-ProADM de 0,92 nmol/L. Se encontró una asociación entre los niveles de MR-ProADM y la necesidad de SOP.

En el caso del estudio de Golubović et al.<sup>93</sup>, la concentración de MR-proADM fue mayor en los pacientes fallecidos que en los supervivientes.

Finalmente, tiene interés un artículo publicado por Bellia et al.<sup>92</sup> en el cual se obtuvieron muestras de MR-ProADM en el postoperatorio de cirugías abdominales, torácicas y neurocirugía, a su ingreso en una UCC, encontrando valores medios de 1,22 nmol/L en toda la serie, siendo de 1,07 nmol/L en los supervivientes y de 1,93 nmol/L en los no supervivientes.

Estos valores resultan similares a los valores medios obtenidos en nuestra muestra en pacientes con necesidad de SOP.

## **5. MR-ProADM y punto de corte predictor de riesgo para SOP**



La capacidad discriminativa de una prueba diagnóstica se refiere a su utilidad para distinguir individuos sanos de individuos enfermos. Para medir dicha capacidad, el parámetro a estimar es el AUC-ROC, valor único e independiente de la prevalencia de la enfermedad a estudio. El AUC-ROC refleja la capacidad de la prueba para discriminar individuos con y sin enfermedad a lo largo de todo el rango de puntos de corte posibles. Un gráfico de curva ROC ilustra la "proporción de verdaderos positivos" (eje Y) frente a la "proporción de falsos positivos" (eje X) para cada punto de corte de una prueba diagnóstica cuya escala de medición es continua<sup>125</sup>.

El AUC-ROC de la MR-ProADM preoperatoria en nuestra muestra fue de 0,67 (IC95%: 0,59-0,75). No existe un valor determinado de AUC-ROC que se considere umbral para determinar si un marcador es útil o no como predictor. Una prueba diagnóstica se considera no discriminativa si su curva ROC coincide con la línea de no-discriminación, la cual posee  $AUC = 0,50$ . A medida que el AUC de una prueba diagnóstico se acerca al valor 1,00 (test diagnóstico perfecto), mayor será su capacidad discriminativa. Sin embargo, si consideramos que un  $AUC = 0,75$  se encuentra a medio camino entre la no discriminación ( $AUC = 0,50$ ) y la discriminación perfecta ( $AUC = 1,00$ ), el AUC se encuentra más cercano a la perfección que a la no-discriminación. El AUC-ROC es un estimador muestral de un parámetro poblacional, por ello se refleja su IC 95%.

En nuestro caso, el valor del AUC-ROC de la MR-ProADM para predecir la necesidad de SOP estuvo cercano a 0,75 lo que, en el contexto de investigación de biomarcadores e índices pronósticos, es un resultado muy aceptable que confirma la utilidad de la MR-ProADM. Además, el IC95% no incluyó el 0,5 en su límite inferior y alcanzó el 0,75 en su límite superior, reafirmando su valor predictivo.

Diversas escalas y biomarcadores aceptados como predictores de riesgo en otros escenarios, citados en este trabajo, muestran AUC-ROC similares a nuestra muestra<sup>27,38</sup>. Bellia et al<sup>92</sup>, al estudiar la relación entre MR-ProADM y mortalidad en una UCC, encuentran un AUC-ROC de 0,71 (IC95%: 0,62-0,78). Por otra parte, los valores de AUC-ROC obtenidos fueron de 0,77 en el estudio de Golubović et al<sup>93</sup> para la detección de riesgo de mortalidad postoperatoria, y de 0,85 en el estudio piloto de nuestro grupo para la predicción de necesidad de SOP<sup>94</sup>.

Por último, el grupo de investigación de Bermejo et al<sup>85</sup> analizó la capacidad de la MR-ProADM y de otros marcadores para detectar los distintos posibles fallos orgánicos en pacientes con infección. En su investigación el AUC-ROC de la MR-ProADM para el diagnóstico de fallo orgánico fue de 0,79 (0,72 – 0,86), considerándose como muy buena capacidad predictiva, por encima de la obtenida con otros biomarcadores estudiados en el mismo trabajo como la PCT: 0,62 (0,54 – 0,70), el ácido láctico: 0,69 (0,61 – 0,78), o la PCR: 0,54 (0,45 – 0,63).

Las conclusiones de este trabajo de Bermejo et al<sup>85</sup> resultan interesantes para ayudar a interpretar nuestros resultados: *“Los biomarcadores podrían agregar información valiosa al juicio clínico para detectar tempranamente la presencia de fallos orgánicos durante la infección. Los biomarcadores podrían resumir la información proporcionada por los seis elementos de la puntuación SOFA. Algunos de estos elementos son difíciles de calcular en pacientes que no estén ingresados en una UCC, como por ejemplo la  $PaO_2/FiO_2$ , o la puntuación de la escala de Glasgow que se ve afectada por un cierto grado de subjetividad. Los biomarcadores proporcionan información cuantitativa y reproducible de manera fácil. La mayor facilidad para su obtención en diversos escenarios no hará más que aumentar el interés en los biomarcadores. Nuestros resultados demuestran que MR-ProADM fue el biomarcador asociado independientemente con el mayor número de tipos de fallos orgánicos. Esto probablemente explica porque MR-ProADM también fue el mejor biomarcador que pronosticó la mortalidad”*.

En nuestra serie de pacientes el valor de MR-ProADM preoperatorio, calculado mediante las coordenadas de la curva ROC, con el mejor compromiso de sensibilidad y especificidad para predecir la necesidad de SOP, resultó ser de 0,70 nmol/L. Este fue el valor resultante como punto de corte elegido para discriminar a los pacientes que pueden precisar SOP en nuestra serie. En el análisis univariante, la OR para la predicción de SOP con un valor de MR-ProADM preoperatoria igual o mayor de 0,70 nmol/L, fue de 2,8.

Así, en los casos en los que el valor preoperatorio de MR-ProADM sea  $\geq 0,70$  nmol/L habrá que tenerlo en cuenta para evaluar la necesidad de SOP, valorando además el contexto clínico, tipo de cirugía y el valor preoperatorio de otros biomarcadores, escalas clínicas de riesgo u otras pruebas complementarias.

Con las características diagnósticas encontradas, la “probabilidad de acierto” para predecir la necesidad de SOP en pacientes con valor de MR-ProADM  $\geq 0,7$ , fue del 62% (IC95%: 56,43% – 66,56%), destacando que el valor de MR-ProADM  $< 0,70$  nmol/L aportó un valor predictivo negativo superior al 90%, que nos permite afirmar que, en más de un 90% de los casos, los pacientes con un valor preoperatorio MR-ProADM  $< 0,70$  nmol/L no precisarán SOP.

La razón de probabilidad (RP) o cociente de verosimilitud es el cociente entre la probabilidad de obtener un determinado resultado en los individuos enfermos y la probabilidad de ese mismo resultado en individuos no enfermos. Se presenta por tanto como una medida que refleja la utilidad de una prueba diagnóstica. Además, su valor no está influido por la prevalencia de la enfermedad y eso permite realizar comparaciones entre diferentes pruebas diagnósticas<sup>126</sup>.

Resultados de una RP para una prueba negativa con valores entre 1 y 0,6 no se consideran adecuados para excluir la prueba diagnóstica, mientras que entre 0,5 y 0,1 se consideran de valor moderado, pudiendo ser una buena prueba diagnóstica.

La RP negativa encontrada en nuestra serie fue de 0,50, resultando muy aceptable, en la línea de lo comentado, para afirmar que un valor de MR-ProADM  $< 0,7$  nmol/L permite descartar razonablemente, independientemente de la prevalencia, la necesidad de SOP.

Ningún paciente de la muestra con un valor preoperatorio de MR-ProADM  $\leq 0,25$  nmol/L precisó SOP en nuestra serie, indicando que los pacientes sanos tienen muy baja probabilidad de complicaciones.

La determinación de un punto de corte predictivo de MR-ProADM para predecir el fallo orgánico y la mortalidad, fue evaluada en pacientes con sepsis por Bernal-Morell et al<sup>84</sup>. El punto de corte de MR-ProADM para detectar fallo orgánico en este contexto fue de 1,8 nmol/L, con un valor predictivo negativo del 54% y valor predictivo positivo del 90%.

Andaluz et al.<sup>83</sup>, también en pacientes sépticos, concluyen que un valor de MR-ProADM de 1,79 nmol/L predijo mayor mortalidad. El valor de MR-proADM inferior a 0,88 nmol/L permitió descartar mortalidad en los 28 días posteriores al ingreso en la UCC, ya que ningún paciente con valores

inferiores falleció.

También es destacable en este sentido un artículo reciente de Bernard Vigué et al.<sup>124</sup> sobre la capacidad predictiva de la MR-ProADM en relación con el balance de fluidos positivo y el fallo orgánico en sepsis. El punto de corte de MR-ProADM que predijo un balance positivo superior a 36 gr. de Na<sup>+</sup>, fue de 0,86 nmol/L, mientras que para un balance positivo superior a 4 L de H<sub>2</sub>O, fue de 1,12 nmol/L. El valor de MR-ProADM predijo una puntuación SOFA > 9 en el mismo grupo de pacientes, con un punto de corte de 1,03 nmol/L.

En los estudios publicados referidos al valor predictivo de los valores perioperatorios de MR-ProADM, los puntos de corte obtenidos fueron:

- 0,87 nmol/L (valor preoperatorio) en el estudio piloto de nuestro grupo para predecir necesidad de SOP<sup>94</sup>.
- 0,85 nmol/L (valor preoperatorio) en el estudio de Golubović et al.<sup>93</sup> para predecir mortalidad postoperatoria.
- 1,3 nmol/L (valor preoperatorio) en el estudio referido a la capacidad pronóstica de mortalidad tras TAVI<sup>88</sup>.
- 3,2 nmol/L (valor postoperatorio) en el estudio para la predicción de mortalidad en el postoperatorio de cirugía cardíaca<sup>87</sup>.

## **6. Escala combinada de MR-ProADM, POSSUM, y SAS para la predicción de SOP.**

El análisis multivariante encontró tres variables asociadas de manera independiente con la necesidad de SOP: POSSUM  $\geq 28$  (OR 4,4); SAS  $\leq 4$  (OR 5,3); y MR-ProADM preoperatoria  $\geq 0,70$  nmol/L (OR 2,6).

La combinación de estas variables permite mejorar su capacidad predictiva tanto en su OR como cuando se compara el AUC-ROC de las mismas. Interesa destacar la mejoría de la capacidad predictiva cuando se asociaron MR-ProADM y SAS, alcanzando una OR de 6,2 y un AUC-ROC de 0,72. La ventaja de usar ambos radica en su objetividad y sencillez, además de aunar el periodo pre e intraoperatorio.

En su origen SAS fue validado en dos cohortes de cirugía colorectal para predecir complicaciones y mortalidad, utilizando variables intraoperatorias sencillas, encontrando en el modelo multivariante del estudio original otros factores independientes de mortalidad como la edad, la patología pulmonar grave o la necesidad de ventilación mecánica<sup>29</sup>.

La asociación de un biomarcador con una escala intraoperatoria como SAS, junto a la vigilancia de la evolución del marcador en el postoperatorio, y la individualización del manejo hemodinámico guiado por objetivos, se postulan como próximos estándares en la atención al paciente quirúrgico de alto riesgo<sup>95</sup>.

## **7. Variables preoperatorias asociadas a valores preoperatorios de MR-ProADM $\geq 0,70$ nmol/L**

En la población estudiada, la presencia de niveles de MR-ProADM  $\geq 0,70$  nmol/L se asoció de forma independiente a la edad  $> 65$  años, valores de ASA  $\geq 3$ , y puntuación POSSUM  $\geq 28$ . No se encontró relación con variables intraoperatorias como SAS, ni con el tiempo quirúrgico, ni con el ICR al tratarse de un índice específicamente diseñado para riesgo cardiovascular.

La relación entre niveles de MR-ProADM  $\geq 0,70$  nmol/L con puntuaciones elevadas en la clasificación ASA es coherente con la idea de *“cuanto peor sea el estado clínico del paciente, más probable es que el biomarcador esté elevado”*, en posible relación con un estado inflamatorio basal y disfunción endotelial.

## **8. Análisis de la mortalidad en los primeros 30 días de postoperatorio.**

Aunque el diseño del trabajo se hizo para determinar el punto de corte del biomarcador MR-ProADM para la predicción de la necesidad de SOP, el análisis de la mortalidad es relevante al tratarse de un indicador de resultado postoperatorio de uso universal.

Las variables asociadas de forma independiente con mortalidad en nuestra serie, fueron únicamente el Índice POSSUM  $\geq 28$  (OR 3,1; IC95% 1,03-9,50) y la necesidad de SOP (OR 7,2; IC95% 3,01-17,33).

Como ya se ha argumentado, predecir la necesidad de SOP tiene importancia en la asignación de recursos perioperatorios, así como en la mortalidad postoperatoria<sup>15, 103, 105</sup>, lo que se ratifica en los resultados de nuestra muestra de pacientes de cirugía oncológica abdominal mayor en la que los pacientes que precisaron SOP tuvieron 7 veces más probabilidades de fallecer que los pacientes que no precisaron SOP.

En cualquier caso, conviene resaltar que el punto de corte preoperatorio de MR-ProADM > 0,7 nmol/L determinado para la predicción de SOP, aunque significativo en su asociación con la mortalidad en el análisis univariante, no resultó ser factor independiente asociado a mortalidad en el análisis multivariante, lo que pudiera estar en relación con el tamaño muestral.

#### **9. Futuro de la MR-ProADM como biomarcador perioperatorio y líneas de futura investigación relacionadas con esta tesis doctoral.**

Los resultados de esta tesis apuntan a la utilidad de la MR-ProADM como biomarcador de riesgo global en el perioperatorio de la cirugía oncológica mayor abdominal.

Hay un creciente interés en la importancia de la necesidad de SOP en el perioperatorio como lo demuestra la puesta en marcha del estudio europeo SQUEEZE<sup>127</sup> por la ESAIC, y por el número de publicaciones buscando nuevos biomarcadores en el perioperatorio<sup>128</sup>, a lo que se suma que la MR-ProADM está adquiriendo una reputación de marcador fiable de riesgo y gravedad, incluso en circunstancias como la pandemia debida al COVID-19<sup>129</sup>.

El perfil demostrado por la MR-ProADM en los estudios relacionados con otros escenarios y patologías diferentes al paciente quirúrgico, al aplicarlo en este contexto, muestra su utilidad en la predicción y estratificación del riesgo perioperatorio, resultando un marcador que predice la ausencia de necesidad de SOP en pacientes con valores preoperatorios < 0,70 nmol/L, presentando un alto valor predictivo negativo (VPN).

Esta tesis doctoral además abre varias líneas posibles de futuras investigaciones relacionadas con

## MR-ProADM y acerca del SOP:

- Estudio detallado de la población quirúrgica, sobre todo oncológica, y su relación con los niveles basales del biomarcador.
- Relación del biomarcador con enfermedades como la hipertensión arterial, la diabetes u otras patologías que provoquen disfunción endotelial.
- Evolución del biomarcador en el periodo postoperatorio, para estudiar la influencia del estrés quirúrgico en la evolución de este y si la diferencia entre el valor pre y postoperatorio puede relacionarse con la necesidad de SOP o con la mortalidad.
- Comportamiento y valor pronóstico del biomarcador en el contexto de la urgencia quirúrgica, especialmente en los pacientes sépticos.
- Estudio comparativo del rendimiento de MR-ProADM frente a otros biomarcadores ya validados como ProBNP y troponina y con otros prometedores, como la copeptina, en el contexto del riesgo perioperatorio.
- Creación de escalas o algoritmos diagnósticos, utilizando escalas y biomarcadores, que sean de utilidad en la toma de decisiones.
- Investigar la relación entre la MR-ProADM con la disfunción endotelial, la inflamación y la inmunidad, estudiando paralelamente otros marcadores como PCT, neutrófilos, linfocitos, NLR (ratio neutrófilos /linfocitos), interleuquina 6, PCR y otros.
- Estudiar la relación entre el SOP y distintas variables preoperatorias, intra y postoperatorias.
- Estudiar la relación entre el SOP con la estancia hospitalaria, el consumo de recursos de cuidados críticos y la mortalidad.

## **10. Limitaciones del estudio**

Existen varias limitaciones de este estudio sobre la utilidad de la MR-ProADM para la predicción del SOP en el postoperatorio de cirugía mayor oncológica abdominal. Se trata de un estudio observacional con las limitaciones inherentes a los mismos y, aunque es multicéntrico, existen diferencias en el reclutamiento de los pacientes, siendo casi la mitad de un solo centro, una minoría de otro, y casi la otra mitad repartida entre los otros dos centros participantes.

Estas limitaciones, sumadas a las posibilidades abiertas por los resultados obtenidos, implican la necesidad de realizar más investigaciones para posicionar de manera más clara el papel de la MR-ProADM en la estratificación del riesgo perioperatorio y del papel del SOP en los resultados quirúrgicos.



## **CONCLUSIONES**

1. Los niveles preoperatorios elevados de MR-ProADM se asocian con la necesidad de Soporte Orgánico Postoperatorio. Su valor plasmático con el mejor compromiso de sensibilidad y especificidad para predecir la necesidad de Soporte Orgánico Postoperatorio es de 0,7 nmol/L. Valores inferiores a 0,70 nmol/L descartan de manera altamente probable la necesidad de Soporte Orgánico Postoperatorio.
2. Los valores preoperatorios de MR-ProADM de los pacientes sometidos a cirugía oncológica abdominal son superiores a los de la población sana.
3. Niveles preoperatorios de MR-ProADM  $\geq 0,70$  nmol/L, se asocian de forma independiente con la edad, y con puntuaciones elevadas en las escalas ASA y POSSUM
4. La incidencia de Soporte Orgánico Postoperatorio en la población estudiada fue del 17%. Los factores de riesgo independientes para necesitar Soporte Orgánico Postoperatorio fueron el valor preoperatorio de MR-ProADM  $\geq 0,7$  nmol/L, Índice POSSUM, y puntuación SAS.
5. La mortalidad en los primeros 30 días de postoperatorio fue del 8,3%. Los niveles preoperatorios de MR-ProADM  $\geq 0,70$  nmol/L no son un factor de riesgo independiente de mortalidad.
6. La necesidad de Soporte Orgánico Postoperatorio se asocia de forma independiente a la mortalidad postoperatoria.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. Weiser TG, Haynes AB, Molina G, Lipsitz SR, Esquivel MM, Uribe-Leitz T, Fu R, Azad T, Chao TE, Berry WR, Gawande AA. Estimate of the global volume of surgery in 2012: an assessment supporting improved health outcomes. *Lancet*. 2015 Apr 27;385 Suppl 2:S11.
2. Walker D, Wagstaff D, McGuckin D, Vindrola-Padros C, Swart N, Morris S, et al. Mixed-methods evaluation of the Perioperative Medicine Service for High-Risk Patients Implementation Pilot (POMSHIP): A study protocol. *BMJ Open*. 2018;8(10):1–8.
3. Sanidad M DE, Social CYB. Recursos físicos, actividad y calidad de los servicios sanitarios. Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2018. 2018;41–3. Available from: [www.mscbs.gob.es](http://www.mscbs.gob.es)
4. Coduras A, Del Llano JE. La Sanidad Española en cifras. 2018. Circulo de la Sanidad, editor. 2019.
5. Rose J, Weiser TG, Hider P, Chb MB, Mph DPH, Wilson L, et al. Estimated need for Surgery Worldwide Based on Prevalence of Diseases: Implications for public health planning of surgical services. *Lancet Glob Heal* . 2017;3(Suppl 2):s13–20.
6. Meara JG, Leather AJM, Hagander L, Alkire BC, Alonso N, Ameh EA, et al. Global Surgery 2030: Evidence and solutions for achieving health, welfare, and economic development. *Lancet*. 2015;386(9993):569–624.
7. Kontis V, Bennett JE, Mathers CD, Li G, Foreman K, Ezzati M. Future life expectancy in 35 industrialised countries: projections with a Bayesian model ensemble. *Lancet*. 2017;389(10076):1323–35.
8. Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, Pelosi P, Metnitz P, Spies C, Vallet B, Vincent JL, Hoeft A, Rhodes A; European Surgical Outcomes Study (EuSOS) group for the Trials groups of the European Society of Intensive Care Medicine and the European Society of Anaesthesiology. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. *Lancet*. 2012 Sep 22;380(9847):1059–65.
9. Pearse RM, Clavien PA, Demartines N, Fleisher LA, Grocott M, Haddow J, et al. Global patient outcomes after elective surgery: Prospective cohort study in 27 low-, middle- and high-income countries. *Br J Anaesth*. 2016;117(5):601–9.
10. Semel ME, Lipsitz SR, Funk LM, Bader AM, Weiser TG, Gawande AA. Rates and patterns of death after surgery in the United States, 1996 and 2006. *Surgery*. 2012;151(2):171–82.
11. Moonesinghe SR, Mythen MG, Das P, Rowan KM, Grocott MPW. Risk stratification tools for predicting morbidity and mortality in adult patients undergoing major surgery: Qualitative systematic review. *Anesthesiology*. 2013;119(4):959–81.
12. Pearse RM, Harrison DA, James P, Watson D, Hinds C, Rhodes A, et al. Identification and characterisation of the high-risk surgical population in the United Kingdom. *Crit Care*. 2006;10(3):10–5.
13. Khuri SF, Henderson WG, DePalma RG, Mosca C, Healey NA, Kumbhani DJ. Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications. *Ann Surg*. 2005;242(3):326–43.
14. Freundlich RE, Maile MD, Sferra JJ, Jewell ES, Kheterpal S, Engoren M. Complications associated

with mortality in the national surgical quality improvement program database. *Anesth Analg*. 2018;127(1):55–62.

15. Lobo SM, Rezende E, Knibel MF, Silva NB, Páramo JA, Nácul FE, et al. Early determinants of death due to multiple organ failure after noncardiac surgery in high-risk patients. *Anesth Analg*. 2011;112(4):877–83.
16. Goren O, Matot I. Perioperative acute kidney injury. *Br J Anaesth*. 2015 Dec;115 Suppl 2:ii3-14.
17. Yang CK, Teng A, Lee DY, Rose K. Pulmonary complications after major abdominal surgery: National Surgical Quality Improvement Program analysis. *J Surg Res*. 2015;198(2):441–9.
18. Alvarez MP, Samayoa-Mendez AX, Naglak MC, Yuschak JV MK. Risk Factors for Postoperative Unplanned Intubation: Analysis of a National Database. *Am Surg*. 2015;81((8)):820–5.
19. Godet T, Grobost R, Futier E. Personalization of arterial pressure in the perioperative period. *Curr Opin Crit Care*. 2018;24(6):554–9.
20. Futier E, Lefrant JY, Guinot PG, Godet T, Lorne E, Cuvillon P, et al. Effect of individualized vs standard blood pressure management strategies on postoperative organ dysfunction 6among high-risk patients undergoing major surgery: A randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2017;318(14):1346–57.
21. Bateman BT, Schmidt U, Berman MF, Bittner EA. Temporal trends in the epidemiology of severe postoperative sepsis after elective surgery: a large, nationwide sample. *Anesthesiology*. 2010 Apr;112(4):917-25.
22. Ou L, Chen J, Hillman K, Flabouris A, Parr M, Assareh H, et al. The impact of post-operative sepsis on mortality after hospital discharge among elective surgical patients: A population-based cohort study. *Crit Care*. 2017;21(1):1–13.
23. De Hert S, Staender S, Fritsch G, Hinkelbein J, Afshari A, Bettelli G, et al . Pre-operative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery: Updated guideline from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2018 Jun;35(6):407-465
24. Knuf KM, Maani C V., Cummings AK. Clinical agreement in the American Society of Anesthesiologists physical status classification. *Perioper Med*. 2018;7(1):1–6.
25. Jankovic RJ, Markovic DZ, Sokolovic DT, Zdravkovic I, Sorbello M. Clinical indices and biomarkers for perioperative cardiac risk stratification: An update. *Minerva Anesthesiol*. 2017;83(4):392–401.
26. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*. 1999;100(10):1043–9.
27. Davis C, Tait G, Carroll J, Wijesundera DN, Beattie WS. The Revised Cardiac Risk Index in the new millennium: A single-centre prospective cohort re-evaluation of the original variables in 9,519 consecutive elective surgical patients. *Can J Anesth*. 2013;60(9):855–63.
28. Copeland GP, Jones D, Walters M. POSSUM: A scoring system for surgical audit. *Br J Surg*. 1991;78(3):355–60.

29. Gawande AA, Kwaan MR, Regenbogen SE, Lipsitz SA, Zinner MJ. An Apgar Score for Surgery. *J Am Coll Surg*. 2007;204(2):201–8.
30. Jering MZ, Marolen KN, Shotwell MS, Denton JN, Sandberg WS, Ehrenfeld JM. Combining the ASA Physical Classification System and Continuous Intraoperative Surgical Apgar Score Measurement in Predicting Postoperative Risk. *J Med Syst*. 2015;39(11):1–11.
31. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, De Hert S, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: Cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: Cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesth. *Eur Heart J*. 2014;35(35):2383–431.
32. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Documento de consenso de expertos. Tercera definición universal del infarto de miocardio. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66(2):1–15.
33. Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, Lyons K, McMullen M, Srinathan S, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients Who Undergo Noncardiac Surgery. *Can J Cardiol*. 2017;33(1):17–32.
34. Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, Ballantyne CM, Criqui MH, Elkind MSV, et al. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: A scientific statement from the American heart association. Vol. 119, *Circulation*. 2009. p. 2408–16.
35. Moons KGM. Criteria for scientific evaluation of novel markers: A perspective. *Clin Chem*. 2010;56(4):537–41.
36. Ray P, Manach Y Le, Riou B, Houle TT. Statistical evaluation of a biomarker. *Anesthesiology*. 2010;112(4):1023–40.
37. Bicccard BM, Devereaux PJ, Rodseth RN. Cardiac biomarkers in the prediction of risk in the non-cardiac surgery setting. *Anaesthesia*. 2014;69(5):484–93.
38. Rodseth RN, Bicccard BM, Le Manach Y, Sessler DI, Lurati Buse GA, Thabane L, et al. The prognostic value of pre-operative and post-operative B-type natriuretic peptides in patients undergoing noncardiac surgery: B-type natriuretic peptide and N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide: A systematic review and individual patien. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(2):170–80.
39. Karthikeyan G, Moncur RA, Levine O, Heels-Ansdell D, Chan MTV, Alonso-Coello P, et al. Is a Pre-Operative Brain Natriuretic Peptide or N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Measurement an Independent Predictor of Adverse Cardiovascular Outcomes Within 30 Days of Noncardiac Surgery?. A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(17):1599–606.
40. Simmers D, Potgieter D, Ryan L, Fahrner R, Rodseth RN. The use of preoperative B-type natriuretic peptide as a predictor of atrial fibrillation after thoracic surgery: Systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* . 2015;29(2):389–95.
41. Lurati Buse GA, Koller MT, Burkhart C, Seeberger MD, Filipovic M. The predictive value of preoperative natriuretic peptide concentrations in adults undergoing surgery: A systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2011;112(5):1019–33.

42. Álvarez Zurro C, Planas Roca A, Alday Muñoz E, Vega Piris L, Ramasco Rueda F, Méndez Hernández R. High levels of preoperative and postoperative N terminal B-type natriuretic propeptide influence mortality and cardiovascular complications after noncardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2016;33(6).
43. Vascular Events In Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators, Devereaux PJ, Chan MT V, Alonso-Coello P, Walsh M, Berwanger O, et al. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* . 2012 Jun 6;307(21):2295–304.
44. Biccard BM, Scott DJA, Chan MTV, Archbold A, Wang CY, Sigamani A, et al. Myocardial Injury After Noncardiac Surgery (MINS) in Vascular Surgical Patients: A Prospective Observational Cohort Study. *Ann Surg*. 2018;268(2):357–63.
45. Mauermann E, Bolliger D, Seeberger E, Puelacher C, Corbiere S, Filipovic M, et al. Incremental value of preoperative copeptin for predicting myocardial injury. *Anesth Analg*. 2016;123(6):1363–71.
46. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, et al. Adrenomedullin: A Novel Hypotensive Peptide Isolated from Human Pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun* . 1993 Apr;192(2):553–60.
47. Hinson JP, Kapas S, Smith DM. Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide. *Endocr Rev*. 2000;21(2):138–67.
48. Lewis LK, Smith MW, Yandle TG, Richards AM, Nicholls MG. Adrenomedullin(1-52) measured in human plasma by radioimmunoassay: Plasma concentration, adsorption, and storage. *Clin Chem*. 1998;44(3):571–7.
49. Herrero Puente P, Fernández García D, Gil Roñín JJ, Prieto García B, Vázquez Álvarez J, Miguel Fernández D, et al. Estudio piloto de la utilidad de la región medial de la proadrenomedulina (RM-proADM) en la valoración de la disnea de origen respiratorio en urgencias. *Emergencias*. 2012;24(5):357–65.
50. Guevara M, Ginès P, Jiménez W, Sort P, Fernández-Esparrach G, Escorsell A, et al. Increased adrenomedullin levels in cirrhosis: relationship with hemodynamic abnormalities and vasoconstrictor systems. *Gastroenterology* . 1998 Feb;114(2):336–43.
51. Allaker RP, Grosvenor PW, McAnerney DC, Sheehan BE, Srikanta BH, Pell K, et al. Mechanisms of adrenomedullin antimicrobial action. *Peptides*. 2006;27(4):661–6.
52. Meeran K, O'Shea D, Upton PD, Small CJ, Ghatei MA, Byfield PH, et al. Circulating adrenomedullin does not regulate systemic blood pressure but increases plasma prolactin after intravenous infusion in humans: A pharmacokinetic study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(1):95–100.
53. Struck J, Tao C, Morgenthaler NG, Bergmann A. Identification of an Adrenomedullin precursor fragment in plasma of sepsis patients. *Peptides*. 2004;25(8):1369–72.
54. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay. *Clin Chem*. 2005;51(10):1823–9.

55. Krintus M, Kozinski M, Braga F, Kubica J, Sypniewska G, Panteghini M. Plasma midregional proadrenomedullin (MR-proADM) concentrations and their biological determinants in a reference population. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56(7):1161–8.
56. Huang DT, Angus DC, Kellum JA, Pugh NA, Weissfeld LA, Struck J, et al. Midregional proadrenomedullin as a prognostic tool in community-acquired pneumonia. *Chest*. 2009;136(3):823–31.
57. Bereciartua Urbieta E, Mar Medina C, Capelastegui Sáiz A, España Yandiola PP, Ajuria Morentín I, Vrotsou K. Proteína C reactiva, procalcitonina y proadrenomedulina en la evolución de neumonías hospitalizadas. *Rev del Lab Clin*. 2011;4(1):23–9.
58. Liu D, Xie L, Zhao H, Liu X, Cao J. Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM) in patients with community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):1–11.
59. Curbelo J, Bueno SL, Galván-Román JM, Ortega-Gómez M, Rajas O, Fernández-Jiménez G, et al. Inflammation biomarkers in blood as mortality predictors in community-acquired pneumonia admitted patients: Importance of comparison with neutrophil count percentage or neutrophil-lymphocyte ratio. *PLoS One*. 2017;12(3):1–14.
60. Schuetz P, Hausfater P, Amin D, Amin A, Haubitz S, Faessler L, et al. Biomarkers from distinct biological pathways improve early risk stratification in medical emergency patients: The multinational, prospective, observational TRIAGE study. *Crit Care [Internet]*. 2015;19(1):1–11.
61. Kutz A, Hausfater P, Amin D, Amin A, Canavaggio P, Sauvin G, et al. The TRIAGE-ProADM score for an early risk stratification of medical patients in the emergency department - development based on a multi-national, prospective, observational study. *PLoS One*. 2016;11(12):1–17.
62. Valenzuela-Sánchez F, Valenzuela-Méndez B, Bohollo de Austria R, Rodríguez-Gutiérrez JF, Estella-García Á, Fernández-Ruiz L, et al. Plasma levels of mid-regional pro-adrenomedullin in sepsis are associated with risk of death. *Minerva Anestesiol [Internet]*. 2019 Apr;85(4):366–75.
63. Angeletti S, Battistoni F, Fioravanti M, Bernardini S, Dicunzio G. Procalcitonin and mid-regional pro-adrenomedullin test combination in sepsis diagnosis. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(5):1059–67.
64. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, Harbarth S, Bergmann A, Müller B. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. *Crit Care*. 2005;9(6):816–24.
65. De la Torre-Prados MV, Garcia-De laTorre A, Enguix A, Mayor-Reyes M, Nieto-González M, Garcia-Alcantara A. Mid-regional pro-adrenomedullin As Prognostic Biomarker in Septic Shock. *Minerva Anestesiologica* 2016 July;82(7):760-6
66. Debiase L, Hachem RY, Wohoush I Al, Shomali W, Bahu RR, Jiang Y, et al. The utility of proadrenomedullin and procalcitonin in comparison to C-reactive protein as predictors of sepsis and bloodstream infections in critically ill patients with cancer. *Crit Care Med*. 2014;42(12):2500–7.
67. Enguix-Armada A, Escobar-Conesa R, La Torre AG De, De La Torre-Prados MV. Usefulness of



several biomarkers in the management of septic patients: C-reactive protein, procalcitonin, presepsin and mid-regional pro-adrenomedullin. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(1):163–8.

68. Charles P-E, Péju E, Dantec A, Bruyère R, Meunier-Beillard N, Dargent A, et al. Mr-Proadmn Elevation Upon Icu Admission Predicts the Outcome of Septic Patients and is Correlated with Upcoming Fluid Overload. *Shock*. 2017;48(4):418–26.
69. Elke G, Bloos F, Wilson DC, Brunkhorst FM, Briegel J, Reinhart K, et al. The use of mid-regional proadrenomedullin to identify disease severity and treatment response to sepsis - a secondary analysis of a large randomised controlled trial. *Crit Care*. 2018;22(1):1–12.
70. Li Q, Wang BS, Yang L, Peng C, Ma LB, Chai C. Assessment of adrenomedullin and proadrenomedullin as predictors of mortality in septic patients: A systematic review and meta-analysis. *Med Intensiva*. 2018;42(7):416–24.
71. Brain SD, Grant AD. Vascular actions of calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin. *Physiol Rev*. 2004;84(3):903–34.
72. Nishikimi T, Kuwahara K, Nakagawa Y, Kangawa K, Nakao K. Adrenomedullin in cardiovascular disease: a useful biomarker, its pathological roles and therapeutic application. *Curr Protein Pept Sci*. 2013 Jun;14(4):256–67.
73. Nishikimi T, Nakagawa Y. Adrenomedullin as a Biomarker of Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2018;14(1):49–55.
74. Maisel A, Mueller C, Nowak RM, Peacock WF, Ponikowski P, Mockel M, et al. Midregion prohormone adrenomedullin and prognosis in patients presenting with acute dyspnea: Results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(10):1057–67.
75. Nishikimi T, Saito Y, Kitamura K, Ishimitsu T, Eto T, Kangawa K, et al. Increased plasma levels of adrenomedullin in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(6):1424–31.
76. Gegenhuber A, Struck J, Dieplinger B, Poelz W, Pacher R, Morgenthaler NG, et al. Comparative Evaluation of B-Type Natriuretic Peptide, Mid-Regional Pro-A-type Natriuretic Peptide, Mid-Regional Pro-Adrenomedullin, and Copeptin to Predict 1-Year Mortality in Patients With Acute Destabilized Heart Failure. *J Card Fail*. 2007;13(1):42–9.
77. Von Haehling S, Filippatos GS, Papassotiriou J, Cicoira M, Jankowska EA, Doehner W, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin as a novel predictor of mortality in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(5):484–91.
78. Pervez MO, Lyngbakken MN, Myhre PL, Brynildsen J, Langsjøen EC, Høiseth AD, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin in patients with acute dyspnea: Data from the Akershus Cardiac Examination (ACE) 2 Study. *Clin Biochem*. 2017;50(7–8):394–400.
79. Valenzuela-Sánchez F, Valenzuela-Méndez B, Rodríguez-Gutiérrez JF, Estella-García Á, González-García MÁ. New role of biomarkers: Mid-regional pro-adrenomedullin, the biomarker of organ failure. *Ann Transl Med*. 2016;4(17).
80. Angeletti S, Dicunzio G, Fioravanti M, De Cesaris M, Fogolari M, Lo Presti A, et al. Procalcitonin, MR-Proadrenomedullin, and cytokines measurement in sepsis diagnosis: Advantages from test

combination. *Dis Markers*. 2015;2015.

81. Angeletti S, Ciccozzi M, Fogolari M, Spoto S, Lo Presti A, Costantino S, et al. Procalcitonin and MR-proAdrenomedullin combined score in the diagnosis and prognosis of systemic and localized bacterial infections. *J Infect*. 2016 Mar;72(3):395–8.
82. Spoto S, Cella E, de Cesaris M, Locorriere L, Mazzaroppi S, Nobile E, et al. Procalcitonin and MR-Proadrenomedullin Combination with SOFA and qSOFA Scores for Sepsis Diagnosis and Prognosis: A Diagnostic Algorithm. *Shock*. 2018;50(1):44–52.
83. Andaluz-Ojeda D, Nguyen HB, Meunier-Beillard N, Cicuéndez R, Quenot JP, Calvo D, et al. Superior accuracy of mid-regional proadrenomedullin for mortality prediction in sepsis with varying levels of illness severity. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1).
84. Bernal-Morell E, García-Villalba E, Vera M del C, Medina B, Martinez M, Callejo V, et al. Usefulness of midregional pro-adrenomedullin as a marker of organ damage and predictor of mortality in patients with sepsis. *J Infect*. 2018;76(3):249–57.
85. Andrés C, Andaluz-Ojeda D, Cicuendez R, Nogales L, Martín S, Martin-Fernandez M, Almansa R, Calvo D, Esteban-Velasco MC, Vaquero-Roncero LM, Ríos-Llorente A, Sanchez-Barrado E, Muñoz-Bellvís L, Aldecoa C, Bermejo-Martin JF. MR- proADM to detect specific types of organ failure in infection. *Eur J Clin Invest*. 2020 Jun;50(6):e13246.
86. Marino R, Struck J, Maisel AS, Magrini L, Bergmann A, Somma SD. Plasma adrenomedullin is associated with short-term mortality and vasopressor requirement in patients admitted with sepsis. *Crit Care* . 2014;18(1):1–7.
87. Schoe A, Schippers EF, Struck J, Ebmeier S, Klautz RJM, De Jonge E, et al. Postoperative pro-adrenomedullin levels predict mortality in thoracic surgery patients: Comparison with acute physiology and chronic health evaluation IV score. *Crit Care Med*. 2015;43(2):373–81.
88. Csordas A, Nietlispach F, Schuetz P, Huber A, Müller B, Maisano F, et al. Midregional proadrenomedullin improves risk stratification beyond surgical risk scores in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *PLoS One*. 2015;10(12):1–15.
89. Míguez C, Tomatis Souverbielle C, Haro A, Guerrero G, Pérez-Egido L, García-Gamiz M, et al. Evaluation of proadrenomedullin as a diagnostic or prognostic biomarker of acute appendicitis in children. *Am J Emerg Med*. 2016;34(12):2298–305.
90. Oikonomopoulou N, Míguez-Navarro C, Rivas-García A, García Gamiz M, López-López R, Oliver-Sáez P, et al. Assessment of proadrenomedullin as diagnostic or prognostic biomarker of acute appendicitis in children with acute abdominal pain. *Am J Emerg Med*. 2019;37(7):1289–94.
91. Simon TP, Martin L, Doemming S, Humbs A, Bruells C, Kopp R, et al. Plasma adrenomedullin in critically ill patients with sepsis after major surgery: A pilot study. *J Crit Care*. 2017;38:68–72.
92. Bellia C, Agnello L, Lo Sasso B, Bivona G, Raineri MS, Giarratano A, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin predicts poor outcome in non-selected patients admitted to an intensive care unit. *Clin Chem Lab Med*. 2019;57(4):549–55.
93. Golubović M, Janković R, Sokolović D, Cosić V, Maravić-Stojkovic V, Kostić T, et al. Preoperative Midregional Pro-Adrenomedullin and High-Sensitivity Troponin T Predict Perioperative

Cardiovascular Events in Noncardiac Surgery. *Med Princ Pract*. 2018;27(3):278–84.

94. Ramasco Rueda F, Planas Roca A, Figuerola Tejerina A, Méndez Hernández R, Gilsanz Rodríguez F. Pro-adrenomedulina preoperatoria como predictor de la necesidad de soporte orgánico postoperatorio en pacientes programados para cirugía abdominal mayor. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2020;67(1):8–14.
95. Pinto BB, Chew M, Buse GL, Walder B. The concept of peri-operative medicine to prevent major adverse events and improve outcome in surgical patients A narrative review. *Eur J Anaesthesiol*. 2019;36:1–15.
96. Boehm O, Baumgarten G, Hoeft A. Preoperative patient assessment: Identifying patients at high risk. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2016;30(2):131–43.
97. Hoeft A, Baumgarten G, Boehm O. Optimizing patients undergoing surgery: A matter of “eminence-based medicine”? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2016;29(3):372–5.
98. Porter ME. What is value in health care? *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Dec 23;363(26):2477–81.
99. Iravani M, Lee LK, Cannesson M. Standardized care versus precision medicine in the perioperative setting: Can point-of-care testing help bridge the gap? *Anesth Analg*. 2017;124(4):1347–53.
100. Planas A, Ramasco F. Search for biomarkers to identify surgical patients at high cardiovascular and perioperative mortality risk. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2017;64(10):547–9.
101. Neudecker V, Brodsky KS, Kreth S, Ginde AA, Eltzschig HK. Emerging Roles for MicroRNAs in Perioperative Medicine. *Anesthesiology*. 2016 Feb;124(2):489–506.
102. Kreth S, Hübner M, Hinske LC. MicroRNAs as clinical biomarkers and therapeutic tools in perioperative medicine. *Anesth Analg*. 2018;126(2):670–81.
103. Bartels K, Karhausen J, Clambey ET, Grenz A, Eltzschig HK. Perioperative organ injury. *Anesthesiology*. 2013 Dec;119(6):1474–89.
104. Glance LG, Lustik SJ, Hannan EL, Osler TM, Mukamel DB, Qian F, et al. The surgical mortality probability model: Derivation and validation of a simple risk prediction rule for noncardiac surgery. *Ann Surg*. 2012;255(4):696–702.
105. Dale CD, McLoone P, Sloan B, Kinsella J, Morrison D, Puxty K, et al. Critical care provision after colorectal cancer surgery. *BMC Anesthesiol*. 2016;16(1):1–9.
106. Self WH, Grijalva CG, Williams DJ, Woodworth A, Balk RA, Fakhra S, et al. Procalcitonin as an Early Marker of the Need for Invasive Respiratory or Vasopressor Support in Adults With Community-Acquired Pneumonia. *Chest*. 2016;150(4):819–28.
107. Fitz-Henry J. The ASA classification and peri-operative risk. *Ann R Coll Surg Engl*. 2011;93(3):185–187.
108. Sellers D, Srinivas C, Djaiani G. Cardiovascular complications after non-cardiac surgery. *Anaesthesia*. 2018;73:34–42.
109. Berriós-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, et al. Centers for disease

control and prevention guideline for the prevention of surgical site infection, 2017. *JAMA Surg.* 2017;152(8):784–91.

110. Sartelli M, Griffiths EA, Nestori M. The challenge of post-operative peritonitis after gastrointestinal surgery. *Updates Surg.* 2015;67(4):373–81.
111. Chughtai M, Gwam CU, Mohamed N, Khlopas A, Newman JM, Khan R, et al. The Epidemiology and Risk Factors for Postoperative Pneumonia. *J Clin Med Res.* 2017;9(6):466–75.
112. Skogberg K, Kontula KSK, Järvinen A, Lyytikäinen O. Bloodstream infections following different types of surgery in a Finnish tertiary care hospital, 2009–2014. *J Hosp Infect.* 2018;99(1):89–93.
113. Papageorge CM, Kennedy GD. Strategies to Reduce Postoperative Urinary Tract Infections. *Adv Surg.* 2016;50(1):79–91.
114. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb 23;315(8):801–10.
115. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2012;307(23):2526–33.
116. Park JT. Postoperative acute kidney injury. *Korean J Anesthesiol.* 2017;70(3):258–66.
117. Pavo N, Raderer M, Hülsmann M, Neuhold S, Adlbrecht C, Strunk G, et al. Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality. *Heart.* 2015;101(23):1874–80.
118. Al Shuaibi M, Bahu RR, Chaftari AM, Al Wohoush I, Shomali W, Jiang Y, et al. Pro-adrenomedullin as a novel biomarker for predicting infections and response to antimicrobials in febrile patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis.* 2013;56(7):943–50.
119. Andreis DT, Singer M. Catecholamines for inflammatory shock: a Jekyll-and-Hyde conundrum. *Intensive Care Med.* 2016;42(9):1387–97.
120. Ackland GL, Iqbal S, Paredes LG, Toner A, Lyness C, Jenkins N, et al. Individualised oxygen delivery targeted haemodynamic therapy in high-risk surgical patients: A multicentre, randomised, double-blind, controlled, mechanistic trial. *Lancet Respir Med.* 2015;3(1):33–41.
121. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Ruiz Ruiz A, Lopez-Hoyos M, Santibañez M. Hospital mortality prognostication in sepsis using the new biomarkers suPAR and proADM in a single determination on ICU admission. *Intensive Care Med.* 2013;39(11):1945–52.
122. Suberviola B, Castellanos-Ortega Á, Llorca J, Ortiz F, Iglesias D, Prieto B. Prognostic value of proadrenomedullin in severe sepsis and septic shock patients with community-acquired pneumonia. *Swiss Med Wkly.* 2012;142(March):1–8.
123. Eto T. A review of the biological properties and clinical implications of adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 20 peptide (PAMP), hypotensive and vasodilating peptides. *Peptides.* 2001;22(11):1693–711.

124. Vigué B, Leblanc PE, Moati F, Pussard E, Foufa H, Rodrigues A, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM), a marker of positive fluid balance in critically ill patients: Results of the ENVOL study. *Crit Care* . 2016;20(1):1–9.
125. Escrig-Sos J et al. Pruebas diagnósticas: nociones básicas para su correcta interpretación y uso. *Cir Esp*. 2006;79(5):267-73.
126. Salech F, Mery V, Larrondo F, Rada G . Estudios que evalúan un test diagnóstico: interpretando sus resultados. *Rev Méd Chile* 2008; 136: 1203-1208.
127. SQUEEZE Study. A prospective multi-centre international observational study of postoperative vasopressor use. *European Society of Anesthesia and Intensive Care* . Oct 2020-2021.  
<https://www.esaic.org/research/clinical-trial-network/squeeze/>
128. Handke J, Scholz AS, Dehne S, Krisam J, Gillmann HJ, Janssen H, Arens C, Espeter F, Uhle F, Motsch J, Weigand MA, Larmann J. Presepsin for pre-operative prediction of major adverse cardiovascular events in coronary heart disease patients undergoing noncardiac surgery: Post hoc analysis of the Leukocytes and Cardiovascular Peri-operative Events-2 (LeukoCAPE-2) Study. *Eur J Anaesthesiol*. 2020 Oct;37(10):908-919.
129. Montrucchio G, Sales G, Rumbolo F, Palmesino F, FanelliV, Urbino R et al. Effectiveness of Mid-Regional Pro-Adrenomedullin (MRproADM) as Prognostic Marker in COVID-19 Critically Ill Patients: an Observational Prospective Study.(preprint) . *Research Square*. DOI:  
<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-56715/v1>

**ANEXOS**

## ANEXO 1: Hoja de Recogida de datos

***Pro-Adrenomedulina como predictor de gravedad y marcador pronóstico en cirugía mayor no cardíaca.***

### **MEDURISK**

Edad  M  H

Fecha ingreso hospitalario //

Fecha de la cirugía //

Código Pac : \_\_\_\_\_

Tipo de cirugía: .....

Duración de la cirugía (min)

#### Comorbilidad (Visita 1º)

• Revisited Risk Cardiac Index (Índice de Lee) ☐

• Índice de POSSUM ☐☐

• Surgical Apgar score ☐  
(sangrado, frecuencia más baja, tensión arterial más baja)

• ASA ☐

Laboratorio (Preoperatorio, en quirófano en la inducción anestesia)

• ProADM (mg/dl) Preop ☐☐

#### Complicaciones Postoperatorias

Principales (se recogen las sucedidas los primeros 7 días / Visita 2º)

- ☐ Necesidad de Ventilación mecánica (invasiva o No Invasiva) Indicar cual de ellas: \_\_\_\_
- ☐ Necesidad de Aminas (Vasopresores e inotrópicos) en las primeras 24 horas
- ☐ Necesidad de terapia de sustitución renal.

Secundarias (incluidas la mayoría en la Encuesta morbilidad postoperatoria) POMS. (Se recogen las sucedidas en los primeros 30 días / visita 3º)

☐ SDRA

☐ Insuficiencia renal aguda

☐ Complicaciones cardiovasculares

☐ Parada cardíaca con RCP

☐ Síndrome coronario agudo

☐ Insuficiencia cardíaca

☐ Accidente cerebro vascular

☐ Sepsis .

- anotar si la causa fue :  
dehiscencia sutura en caso de cirugía mayor abdominal) ☐  
neumonía ☐  
bacteriemia ☐  
infección herida ☐  
infección urinaria ☐  
otros ☐

☐ Reingreso en Reanimación

**Fecha de alta Reanimación**        /   /

**Fecha de alta Hospitalaria**        /   /

**Exitus**

☐ NO

☐ SI

Fecha   /   /

**REVISED CARDIAC RISK INDEX. ÍNDICE DE LEE: PREDICCIÓN DEL RIESGO CARDÍACO EN CIRUGÍA NO CARDÍACA**

	Puntos
<b>Tipo de cirugía</b>	
Alto riesgo	1
<b>Antecedentes</b>	
Cardiopatía isquémica	1
Insuficiencia cardíaca congestiva	1
Enfermedad cerebrovascular	1
Diabetes insulina-dependiente	1
Creatinina >2 mg/dL	1

Clase	Puntos	Complicaciones (%)
<b>I</b>	0	0,4-0,5
<b>II</b>	1	0,9-1,3
<b>III</b>	2	4,9-7
<b>IV</b>	>2	9-11

**Cirugía de alto riesgo:** Comprende Cirugía intraperitoneal, intratorácica o vascular suprainguinal



**PHYSIOLOGICAL AND OPERATIVE SEVERITY SCORE FOR THE ENUMERATION OF MORTALITY AND MORBIDITY (POSSUM)**

PUNTUACIÓN FISIOLÓGICA				
	1	2	4	8
Edad	<61	61-70	>70	-
Insuficiencia cardíaca	Sin fallo	Antihipertensivos, diuréticos, digoxina	Edema periférico, warfarina	Ingurgitación yugular
Silüeta cardíaca			Cardiomegalia ligera	Cardiomegalia franca
Respiratorio	No disnea	Disnea esfuerzo	Disnea pequeños esfuerzos	Disnea reposo
RX tórax	-	EPOC leve	EPOC moderado	Condensación o fibrosis
TAS (mm Hg)	110-130	131-170 ó 100-109	>170 ó 90-99	<90
FC (lpm)	50-80	81-100 ó 40-49	90-99 ó 101-120	>120
GCS	15	12-14	9-11	<9
Hemoglobina (g/dL)	13-16	11,5-12,9 ó 16,1-17	10-11,4 ó 17,1-18	<10 ó >18
Leucocitos ( $\times 10^3/\text{mL}$ )	4-10	10,1-20 ó 3,1-4	>20 ó <3,1	-
Urea (mg/dL)	<45	45-60	61-90	>90
Na (mEq/L)	>135	131-135	126-130	<126
K (mEq/L)	3,5-5	3,2-3,4 ó 5,1-5,3	2,9-3,1 ó 5,4-5,9	<2,9 ó >5,9
ECG	Normal	-	FA controlada	Alteración repolarización o ritmo

Severidad de la cirugía				
	1	2	3	4
Severidad de cirugía*	Menor	Moderada	Mayor	Mayor +
Procedimientos múltiples	1		2	>2
Pérdida de sangre (ml)	$\leq 100$	101-500	501-999	$\geq 1000$
Fuga peritoneal	Ninguna	Seroso	Pus local	Intestinal/pus/sangre
Malignidad	Ninguna	Primario solamente	Metástasis ganglionar	Metástasis a distancia
Tipo de cirugía	Electiva		Reanimación urgente > 2 h/cirugía < 24 h desde la admisión	Cirugía inmediata < 2 h desde la admisión

**Cirugía m+ (muy graves): amputación abdomino perineal, gastrectomía total, esofagectomía, whipple, hepatectomía total, cistectomía, neumonectomía...**

## SURGICAL APGAR SCORE

	0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos	4 puntos
Perdida de sangre estimada intraoperatoria	>1.000	601-1000	101-600	<100	
Presión arterial media mas baja	< 40 mmhg	40-54 mmhg	55-69 mmhg	>70 mmhg	
Frecuencia cardiaca mas baja	85 lpm	76-85 lpm	66-75 lpm	56-65 lpm	<55lpm y/o bradiarritmia patologica

OBSERVACIONES :

## **ANEXO 2: Hoja de Información al paciente y Consentimiento Informado**

### **HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO**

#### **Estudio MEDURISK: *Pro-Adrenomedulina como predictor de gravedad y marcador pronóstico para la estratificación del riesgo en cirugía mayor no cardíaca***

##### **Descripción general**

Considerando el proceso quirúrgico al que usted se va a someter, le solicitamos su consentimiento para participar en un estudio del que le informamos a continuación. Antes de decidir si quiere participar o no, le rogamos lea detenidamente este documento que incluye la información sobre este proyecto. Puede formular todas las preguntas que le surjan y solicitar cualquier aclaración sobre el mismo.

Las muestras serán recogidas en los hospitales que forman parte del estudio: Hospital La Princesa (Madrid), Hospital La Paz (Madrid), Hospital Clínico de Valladolid, Hospital del Mar (Barcelona) y Hospital Clínico de Valencia.

El proyecto cuenta con el informe favorable del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de La Princesa.

Es probable que no reciba ningún beneficio personal por su participación en este estudio. En cualquier caso, los datos recogidos en el mismo podrán derivar en un mayor conocimiento de su enfermedad o condición objeto de estudio.

Su participación en este estudio es voluntaria: Si usted decide no participar recibirá todos los cuidados médicos que pudiera necesitar y su relación con el equipo médico que le atiende no se verá afectada.

##### **Propósito del estudio**

El objetivo del presente estudio es establecer la utilidad de una molécula que se encuentra en la sangre (fragmento peptídico de la región media de la pro-adrenomedulina) como predictor de gravedad y pronóstico en pacientes que como usted se someten a una cirugía mayor no cardíaca.

Procedimientos del estudio:

Solo se precisará una determinación analítica adicional para el estudio, en el quirófano y sin precisar visitas posteriores ni pruebas complementarias adicionales.

##### **Muestras a recoger**

Extracción de una mínima cantidad de sangre de alrededor de 6 ml, procedente de una vía periférica o central ya canalizada para la medición de la Pro-Adrenomedulina. Esta muestra de sangre no será utilizada para ningún otro propósito distinto al que aquí se plantea y para el que se le solicita su consentimiento.

También se registrarán datos de su historia clínica.

## **Riesgos e inconvenientes para el participante**

Su participación en el estudio **no conlleva riesgos añadidos**, puesto que no será sometido a ningún procedimiento distinto de los que se realizan habitualmente en pacientes que presentan su mismo problema de salud, ni se le realizarán más pruebas clínicas de las que el médico considere necesarias según la práctica clínica habitual. Los resultados van a ser ciegos y en ningún caso van a condicionar ninguna decisión terapéutica.

## **Derechos del participante**

Usted puede revocar su consentimiento y sus efectos en cualquier momento, incluida la posibilidad de la destrucción o de la anonimización (destrucción del código que vincula la muestra con su identidad) de sus muestras sin necesidad de dar explicaciones y sin ningún perjuicio en su tratamiento médico. En este caso, la revocación no se extenderá a los datos resultantes de las investigaciones que ya se hayan llevado a cabo. Así mismo tiene derecho a incluir las restricciones que desee respecto del uso de sus muestras.

## **Confidencialidad**

Toda la información relacionada con el estudio es estrictamente confidencial según la L.O.P.D. 15/1999 de 13 de diciembre.

Sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición puede ejercitarlos ante el Dr Fernando Ramasco Rueda, cuyo lugar de trabajo es el servicio de anestesia y Reanimación de la Unidad de Reanimación del Hospital Universitario de la Princesa, 915202200 (extensión Reanimación).

Representantes del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital y de las Autoridades Sanitarias Españolas podrán tener acceso a sus registros médicos con el fin de controlar y garantizar la correcta realización del estudio. Los resultados del estudio podrán ser comunicados en reuniones científicas, Congresos Médicos o publicaciones científicas, sin embargo, se mantendrá una estricta confidencialidad sobre la identidad de los pacientes.

## **Información sobre la muestra donada**

Las muestras serán almacenadas en cumplimiento de la Ley de Investigación Biomédica 14/2007 de forma en la cual no será posible identificar el sujeto de origen de las mismas. Para ello se generará un identificador numérico aleatorio no secuencial en el momento de recogida de estas.

Las muestras serán destruidas una vez finalice el proyecto.

## FORMULARIO CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE

**Título: *Estudio PILOTO MEDURISK: Pro-Adrenomedulina como predictor de gravedad y marcador pronóstico para la estratificación del riesgo en cirugía mayor no cardíaca***

Investigador principal: Dr. Fernando Ramasco Rueda  
Centro: H.U. de La Princesa

Datos del participante/paciente  
Nombre y Apellidos

---

Persona que proporciona la información y la hoja de consentimiento  
Nombre

---

1. He leído, he sido informado y comprendo el contenido de la presente hoja de Información, lo que acredito con mi firma en prueba de mi consentimiento en todo lo que en ella se contiene.

SI ☐ NO ☐

2. He preguntado y aclarado las posibles dudas al Dr./Dra

---

3. Entiendo que mi participación es voluntaria y gratuita y comprendo que puedo solicitar la revocación de este consentimiento en cualquier momento, sin tener que ofrecer explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos presentes y/o futuros.

SI ☐ NO ☐

5. Autorizo, cuando sea preciso, a que se pongan en contacto conmigo para solicitar información adicional o para recibir información relevante para mi salud o la salud de mis familiares derivada de la investigación.

SI ☐ NO ☐

En ..... a ..... de ..... de 20.....

Fecha:

Firma del Participante/paciente

Fecha:

Firma del Investigador o persona que proporciona la información

## FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL REPRESENTANTE LEGAL/FAMILIAR DEL PACIENTE

Título: Estudio PILOTO MEDURISK: *Pro-Adrenomedulina como predictor de gravedad y marcador pronóstico para la estratificación del riesgo en cirugía mayor no cardíaca*

Investigador principal: Dr Fernando Ramasco Rueda  
Centro: H.U. La Princesa

Datos del participante/paciente  
Nombre y Apellidos

---

Datos del representante legal aceptado / miembro de la familia  
Nombre y Apellidos

---

Especificar "representante legal" o parentesco que tiene con el paciente, según proceda  
En calidad de,

---

Persona que proporciona la información y la hoja de consentimiento  
Nombre

---

1. He leído, he sido informado y comprendo el contenido de la presente hoja de Información, lo que acredito con mi firma en prueba de mi consentimiento en todo lo que en ella se contiene.

SI ☐ NO ☐

2. He preguntado y aclarado las posibles dudas al Dr./Dra 

---

3. Entiendo que mi participación es voluntaria y gratuita y comprendo que puedo solicitar la revocación de este consentimiento en cualquier momento, sin tener que ofrecer explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos presentes y/o futuros.

SI ☐ NO ☐

5. Autorizo, cuando sea preciso, a que se pongan en contacto conmigo para solicitar información adicional o para recibir información relevante para mi salud o la salud de mis familiares derivada de la investigación.

SI ☐ NO ☐

En ..... a ..... de ..... de 20.....

Fecha:

Firma del Participante/paciente

Fecha:

Firma del Investigador o persona que proporciona la información

## **ANEXO 3 : Aprobación del Estudio por el Comité de Ética de la Investigación**



### **COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS**

Madrid, a 13 de enero de 2016

El **Comité de Ética de La Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario de la Princesa** después de valorar la respuesta a las aclaraciones solicitadas en su reunión del día 12-12-2016 (acta 22/16) del siguiente proyecto de investigación:

**TÍTULO:** Pro-Adrenomedulina como predictor de gravedad y marcador pronóstico para la estratificación del riesgo en cirugía mayor no cardíaca (versión 5.0: 04-01-2017).

**TIPO:** Proyecto de tesis doctoral

**CODIGO:** MEDURISK

**Nº de Registro:** 2969\*

**Investigador Principal:** Fernando Ramasco (Servicio de Anestesia). Directores de tesis: Profesor Fernando Gilsanz (Catedrático de Anestesia de la Facultad de Medicina de la UAM, y Jefe de servicio de Anestesia y Reanimación del H.U. La Paz), y el Dr. Antonio Planas Roca (Jefe de servicio de Anestesia y Reanimación del H.U. de la Princesa).

**Decisión tomada:** Aprobación (12-01-17, acta 01/17)

Este Comité de Ética de La Investigación con Medicamentos considera que tanto el proyecto de investigación como la Hoja de información al paciente y Consentimiento informado son **ética y metodológicamente aceptables**. Asimismo, considera que los investigadores son competentes para llevar a cabo este proyecto que está enmarcado dentro de las líneas de investigación prioritarias del Hospital Universitario de La Princesa.

Fdo: **Dra. Mª de Mar Ortega Gómez**  
**Secretaría del C.E.I.m.**

## **13AP12-4**

### **Proadrenomedulin as a marker of perioperative risk in major abdominal surgery**

Ramasco Rueda F.<sup>1</sup>, Planas A., Figuerola A., Mendez R., Gilsanz F.

*<sup>1</sup>Anesthesia and surgical intensive care . Hospital Universitario La Princesa - Madrid (Spain)*

**Background and Goal of Study:** The preoperative detection of patients with risk of complications can facilitate the optimization of their treatment.

Proadrenomedulin (ProADM) is a biological marker that has been used successfully in the prognosis of patients with pneumonia and sepsis, although its value as a predictor in surgical patients is not known.

The objective of this study is to determine the preoperative incidence of elevated serum levels of ProADM in adult patients scheduled for major nocardial surgery and its relation to the incidence of postoperative organic failure and mortality in the first 30 days.

**Materials and Methods:** Prospective observational study in 59 adult patients scheduled for major abdominal surgery. Baseline levels of ProADM were obtained immediately before surgery. Demographic variables were collected, as well as a score of preoperative risk scales. The incidence of postoperative organ failure and the appearance of postoperative complications were recorded, as well as the postoperative stay and mortality in the first 30 days postoperatively.

A descriptive analysis of the study variables was carried out: mean and median of the quantitative variables were calculated and frequencies were calculated for the qualitative variables. The median of the baseline levels of ProADM was used to categorize the patients included in the study into two groups. Comparisons of qualitative variables were performed using the Chi square test or Fisher's exact test and the analysis of the quantitative variables using Student's t test.

**Results and Discussion:** The incidence of postoperative organ failure was 8 patients (13.6%), the 30-day mortality of 3 patients (5,1%), and the six months mortality of 6 patients (10,2 %). The ProADM value of 0.75 nmol / L was the median of the sample. A total of 29 patients (49.2%) had plasma ProADM values higher than 0.75 nmol / L, which in the univariate analysis was associated with a higher incidence of postoperative organ failure (87.5% vs 43.1%, p <0.05) and higher incidence of mortality (20.7% vs 0%, p <0.01). The mean hospital stay was also significantly longer in patients with proADM > 0.75 nmol / L ( $21.4 \pm 20.5$  vs  $8.7 \pm 9.4$  days, p <0.05).

**Conclusion:** High levels of preoperative proADM are predictors of postoperative organic failure and of all-cause mortality, after major noncardiac surgery in adults.



### 13AP09-7

#### **Proadrenomedullin (ProADM): biological marker of the risk of perioperative organic failure in major abdominal surgery. A multicenter study.**

Ramasco Rueda E.<sup>1</sup>, Planas A.<sup>1</sup>, Figuerola A.<sup>1</sup>, Mendez R.<sup>1</sup>, Tamayo E.<sup>2</sup>, Gilsanz F.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario La Princesa - Madrid (Spain), <sup>2</sup>Hospital Universitario Clínico - Valladolid (Spain), <sup>3</sup>Hospital Universitario La Paz - Madrid (Spain)

The aim of this study was to determine the association between high serum levels of Proadrenomedullin (ProADM) , in adult patients scheduled for major non-cardiac surgery, and the appearance of perioperative organ failure.

**Materials and Methods:** Prospective observational study in 363 adult patients scheduled for major abdominal surgery in 4 university hospitals in Spain. ProADM serum levels were determined immediately before surgery. Demographic variables were collected, as well as a score of preoperative risk scales RCRI (Revised Cardiac Risk Index) and ASA. The incidence of postoperative organ failure and mortality in the first 30 postoperative days was recorded. Mean and standard deviation (SD) were calculated for the quantitative variables and frequencies were calculated for the qualitative variables. The association between qualitative variables was analyzed by Chi square test or Fisher's exact test and between quantitative variables by Student's t test. Finally, a multivariate analysis was performed, using Logistic Regression, to determine the preoperative variables related to perioperative organ failure and calculate their risk of occurrence through Odds Ratio (OR).

**Results and Discussion:** The incidence of postoperative organ failure was 16.8% (61 patients) and the 30-day mortality was 4% (14 patients). The mean value of ProADM was 1.02 nmol / L. A total of 67 patients (18.5%) had plasma ProADM values  $\geq 1$  nmol / L. . A statistically significant relationship was found between preoperative levels  $\geq 1$  nmol / L and a greater incidence of postoperative organ failure ( $p=0,001$ ), as well as a longer hospital stay (  $p=0,021$ ) and a greater risk of death in the first postoperative month ( $p=0,006$ ). A statistically significant relationship was also found between the levels of proADM  $\geq 1$  nmol/L and high values in the ASA ( $\geq 3$ ) and RCRI ( $\geq 2$ ) scales. In the multivariate analysis, perioperative variables associated with organ failure were included in the study population, independently associated with a ProADM value  $> 1$  nmol / L as a risk factor (OR = 3.2, 95% CI 1.7-6.2;  $p < 0.05$ ).

**Conclusions:** The serum level of ProADM is an independent risk factor for postoperative organ failure in adult patients scheduled for major non-cardiac abdominal surgery.

**Acknowledgements:** Thank you for your contribution to the study to Dr. Carlos García Bernedo (Hospital del Mar. Barcelona) and Dr. Emilio Maseda (Hospital.U.La Paz, Madrid)

## Anexo 6: Editorial Búsqueda Biomarcadores (2017) en Revista Española de Anestesiología y Reanimación.

Document downloaded from <http://www.elsevier.es>, day 27/12/2017. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Rev Esp Anestesiol Reanim. 2017;64(10):547–549



### Revista Española de Anestesiología y Reanimación

[www.elsevier.es/redar](http://www.elsevier.es/redar)



#### EDITORIAL

### Búsqueda de biomarcadores para la identificación de pacientes quirúrgicos de alto riesgo cardiovascular y mortalidad perioperatoria elevada



Search for biomarkers to identify surgical patients at high cardiovascular and perioperative mortality risk

A. Planas<sup>a</sup> y F. Ramasco

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

A partir de la segunda mitad del siglo XX, la cirugía ha asumido un papel protagonista en la salud pública, pasando de ser un recurso extraordinario destinado al tratamiento de heridas, amputaciones, etc., a ser tratamiento de primera elección en múltiples enfermedades oncológicas, cardiovasculares o para mejorar la calidad de vida de pacientes con enfermedades crónicas como la artrosis. Desde entonces, el número de intervenciones quirúrgicas en el mundo ha aumentado exponencialmente, de forma que en la actualidad se estima que superan los 300 millones de casos anuales, lo que supone una intervención quirúrgica por cada 25 habitantes/año. En los países desarrollados, la tasa de intervenciones quirúrgicas es mayor, afectando a 1 de cada 10 habitantes por año<sup>1</sup>. En España se registran cerca de 5 millones de intervenciones quirúrgicas anuales, de las que aproximadamente un tercio precisan ingreso hospitalario durante al menos 24 h.

La tasa de mortalidad asociada a cirugía no se conoce con exactitud. Mientras que conocemos cuál es la tasa de mortalidad de procesos como el infarto de miocardio, los accidentes cerebrovasculares o la neumonía, la mortalidad perioperatoria no es un diagnóstico primario y su incidencia no es bien conocida. El estudio European Surgical Outcomes

Study (EuSOS)<sup>2</sup>, realizado en el año 2011 a partir de datos obtenidos en cerca de 50.000 pacientes adultos sometidos a cirugía no cardíaca que precisaron ingreso hospitalario de al menos 24 h, publicó una mortalidad cruda del 4% en los primeros 60 días de postoperatorio. Aun aceptando tasas inferiores de mortalidad, del 1-2%, y de complicaciones cardiovasculares graves del 4-8%, el número tan elevado de intervenciones quirúrgicas hace que miles de personas anualmente estén en riesgo de presentar morbi-mortalidad perioperatoria. Aunque la cirugía tiene un gran potencial para curar y para ayudar a los pacientes, el enorme volumen de intervenciones quirúrgicas provoca un gran número también de fallecimientos en el periodo perioperatorio. Esto representa ya un problema de salud que, en el futuro próximo, no hará sino aumentar. El envejecimiento de la población provocará un mayor número de intervenciones quirúrgicas y estas se realizarán en pacientes con mayor número de comorbilidades, lo que tendrá un enorme impacto en los resultados<sup>3</sup>.

Las causas de mortalidad perioperatoria tampoco son del todo conocidas pero en cerca de la mitad de los casos son atribuibles a complicaciones cardiovasculares. Aunque en la población general la mortalidad por causas cardiovasculares está disminuyendo, la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y de insuficiencia cardíaca aumenta, de forma que entre las comorbilidades presentes en el paciente quirúrgico las enfermedades

<sup>a</sup> Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [antonioplanas@hotmail.com](mailto:antonioplanas@hotmail.com) (A. Planas).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2017.09.002>

0034-9356/© 2017 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

cardiovasculares son las más prevalentes. Sobre ello, la cirugía desencadena una respuesta de estrés iniciada por el daño tisular y mediada por factores neuroendocrinos y neurovegetativos, que va a provocar un incremento del consumo de oxígeno miocárdico, retención hídrica y tendencia protrombótica. Otros factores perioperatorios, como la hipotermia, la hemorragia, la hipoxemia o la hipotensión arterial, contribuyen finalmente a la isquemia y la disfunción miocárdica perioperatorias. Así, las complicaciones cardiovasculares perioperatorias aparecerán en pacientes con enfermedad coronaria o con disfunción miocárdica, conocidas o asintomáticas, sometidos a procedimientos quirúrgicos asociados a estrés<sup>4</sup>.

En estas circunstancias, la identificación preoperatoria de aquellos pacientes con mayor riesgo de morbilidad resulta crucial para informarles adecuadamente, a ellos y a sus familias, para comunicarse entre equipos médicos y formarse expectativas realistas del tratamiento quirúrgico, y para llevar a cabo actuaciones selectivas, basadas en la evidencia científica, dirigidas a reducir la tasa de complicaciones y de mortalidad perioperatoria.

Para la identificación de pacientes de riesgo, la práctica más extendida ha sido la aplicación de índices de riesgo cardiovascular, siendo el índice de riesgo cardíaco revisado (índice de Lee) el más utilizado y recomendado por las guías clínicas de evaluación de riesgo perioperatorio<sup>4</sup>. Este índice valora 5 factores de riesgo en pacientes programados para cirugía de alto riesgo:

- antecedentes de enfermedad coronaria;
- antecedentes de insuficiencia cardíaca;
- antecedentes de accidente cerebrovascular;
- diabetes mellitus en tratamiento con insulina;
- creatinina sérica > 2 mg %.

La presencia de 3 o más de estos factores predice, con ciertas limitaciones, una tasa de complicaciones cardiovasculares graves hospitalarias, incluyendo muerte de causa cardíaca, superiores al 10%, comparada con el 0,5-3,5% cuando ningún factor está presente<sup>5</sup>.

## Biomarcadores

El término «biomarcador» se utiliza para definir una «característica» o cambio fisiológico, bioquímico o morfológico medible y evaluable objetivamente a nivel molecular, bioquímico o celular, que actúa como indicador de un proceso biológico normal o patológico, o como respuesta a una intervención terapéutica. En la actualidad, se identifican literalmente cientos de nuevos biomarcadores anualmente, que están revolucionando la práctica médica. Entre ellos, la fracción amino terminal del péptido natriurético (NT-proBNP), pertenece a una familia de hormonas polipeptídicas involucradas en la homeostasis y el remodelado cardiovascular, sintetizada principalmente en los cardiomiocitos ventriculares en respuesta a un aumento del estrés de la pared miocárdica, inflamación o isquemia. Los efectos fisiológicos de esta hormona son el incremento de la natriuresis y la disminución de las resistencias vasculares periféricas. La determinación de los niveles plasmáticos de NT-proBNP ha venido utilizándose como indicador pronóstico

en enfermedades cardíacas en el paciente no quirúrgico, ya que sus concentraciones plasmáticas guardan relación directa con la gravedad del daño miocárdico<sup>6</sup>. En la actualidad, la detección preoperatoria de sus niveles plasmáticos ha demostrado también ser útil para la predicción de morbilidad perioperatoria<sup>7,8</sup>.

En un estudio reciente realizado en nuestro medio determinamos la incidencia preoperatoria de niveles séricos elevados de NT-proBNP en pacientes adultos programados para cirugía mayor no cardíaca que presentaban alguno de los 5 factores de riesgo cardiovascular y su relación con la mortalidad en los primeros 30 días de postoperatorio<sup>9</sup>. El estudio se llevó a cabo en un total de 304 pacientes. La mortalidad global en los primeros 30 días de postoperatorio fue del 4,28% (n=13). De los 304 pacientes estudiados, el 52% (n=157) presentaba niveles preoperatorios normales de NT-proBNP, siendo en este grupo la mortalidad a 30 días del 0,6% (n=1). En un 26% de los pacientes (n=79), los niveles preoperatorios de NT-proBNP estaban moderadamente elevados, presentando una mortalidad del 3,8% (n=3). Finalmente, en el 22% restante de pacientes (n=68), los niveles preoperatorios de NT-proBNP estaban patológicamente elevados, presentando una mortalidad a 30 días del 13,2% (n=9).

El hallazgo que consideramos más importante de nuestro estudio fue que cerca del 50% de los pacientes programados para cirugía no cardíaca que presentaban alguno de los factores de riesgo cardíaco en su historia clínica mostraron niveles elevados preoperatorios de NT-proBNP, lo que multiplicó el riesgo de mortalidad en los primeros 30 días de postoperatorio por un factor de hasta 29. También resulta importante reseñar el valor predictor negativo de los niveles de NT-proBNP, es decir, la asociación entre valores preoperatorios normales de biomarcador y el pronóstico postoperatorio favorable.

En consonancia con estos hallazgos y dada su trascendencia en el pronóstico, las *Guías de valoración cardiovascular para cirugía no cardíaca* publicadas en 2014 por las Sociedades Europeas de Cardiología y de Anestesiología<sup>4</sup> recomiendan considerar la determinación preoperatoria de NT-proBNP para la estratificación de riesgo perioperatorio, en pacientes programados para cirugía no cardíaca mayor que presenten al menos uno de los factores del índice de riesgo de Lee, cuando la cirugía es vascular, o 2 de esos factores en cirugía mayor no vascular (clase Ib; nivel B).

Más recientemente, las *Guías de valoración de riesgo cardiovascular perioperatorio* en cirugía no cardíaca de la Sociedad Cardiovascular Canadiense, publicadas en 2017, recomiendan la determinación preoperatoria de NT-proBNP en cirugía electiva no cardíaca en todos aquellos pacientes de edad  $\geq 65$  años, o con edad entre 45-65 años que presenten enfermedad cardiovascular «significativa», o con puntuación del índice de riesgo cardíaco  $\geq 1$  (recomendación fuerte; evidencia moderada)<sup>10</sup>. Estas guías consideran el coste económico como un factor determinante en la decisión de restringir la determinación del biomarcador únicamente para aquellos pacientes en los que se estima un riesgo de mortalidad o infarto de miocardio postoperatorio no fatal superior al 5%. Los datos publicados en el estudio Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION)<sup>11</sup> mostraron que los pacientes de edad  $\geq 65$  años, o con edad entre 45-65 años con



## Anexo 7: Artículo original Estudio Piloto MR-ProADM (2020) en Revista Española de Anestesiología y Reanimación

Rev Esp Anesthesiol Reanim. 2020;67(1):8–14



### Revista Española de Anestesiología y Reanimación

[www.elsevier.es/redar](http://www.elsevier.es/redar)



#### ORIGINAL

### Pro-adrenomedulina preoperatoria como predictor de la necesidad de soporte orgánico postoperatorio en pacientes programados para cirugía abdominal mayor



F. Ramasco Rueda<sup>a,\*</sup>, A. Planas Roca<sup>a</sup>, A. Figuerola Tejerina<sup>b</sup>,  
R. Méndez Hernández<sup>a</sup> y F. Gilsanz Rodríguez<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Anestesia, Cuidados Críticos Quirúrgicos, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

<sup>b</sup> Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Anestesia, Cuidados Críticos Quirúrgicos, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Recibido el 22 de marzo de 2019; aceptado el 2 de octubre de 2019

Disponible en Internet el 19 noviembre 2019

#### PALABRAS CLAVE

Proadrenomedulina;  
Soporte orgánico  
postoperatorio;  
Biomarcador;  
Riesgo perioperatorio

#### Resumen

**Introducción:** La región medial de la pro-adrenomedulina (MR-Pro-ADM) es un marcador de gravedad en un amplio espectro de enfermedades como la sepsis y la disfunción cardiovascular. Su utilidad como predictor de morbilidad en pacientes quirúrgicos aún no se ha dilucidado. Examinamos en este estudio la capacidad del valor preoperatorio de la MR-Pro-ADM para predecir la necesidad de soporte orgánico postoperatorio (SOP).

**Método:** Estudio observacional prospectivo piloto, en un solo centro, que incluyó a pacientes adultos programados para cirugía abdominal mayor. La capacidad de la MR-Pro-ADM para predecir la necesidad de SOP se determinó por el análisis del área bajo la curva receiver operating characteristic (AUROC). Se realizó un análisis multivariante de regresión logística para determinar si el nivel de MR-pro-ADM identificado se asocia de forma independiente para la necesidad de SOP.

**Resultados:** Se reclutaron un total de 59 pacientes programados para cirugía abdominal mayor. La incidencia de SOP fue del 13,6%. Para la asociación entre los niveles de la MR-Pro-ADM y la incidencia de SOP se obtuvo un área bajo la curva ROC de 0,85 (IC 95%: 0,74-0,96;  $p=0,002$ ). El valor preoperatorio de la MR-Pro-ADM con la mejor combinación de sensibilidad y especificidad para predecir el SOP fue de 0,87 nmol/L. Los pacientes con niveles séricos preoperatorios de la MR-Pro-ADM  $\geq 0,87$  nmol/L tuvieron una incidencia significativamente mayor de SOP (33,3 vs. 4,9%;  $p=0,007$ ). Niveles séricos preoperatorios de MR-Pro-ADM  $\geq 0,87$  nmol/L mostraron ser un factor independiente de riesgo en la necesidad de SOP ( $p=0,001$ ; OR: 9,758; IC 95%: 1,73-54,78) en el análisis multivariante.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [gorria66@gmail.com](mailto:gorria66@gmail.com) (F. Ramasco Rueda).

<https://doi.org/10.1016/j.redar.2019.10.002>

0034-9356/© 2019 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

**Conclusión:** El valor sérico preoperatorio de la MR-Pro-ADM puede ser un biomarcador útil del riesgo perioperatorio y de la necesidad de SOP en pacientes adultos programados para cirugía abdominal mayor.

© 2019 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

#### KEYWORDS

Proadrenomedullin;  
Postoperative  
requirement of organ  
support;  
Biomarker;  
Perioperative risk

#### Pre-Operative pro-adrenomedullin as a predictor of postoperative requirement of organ support in patients scheduled for major abdominal surgery. A prospective observational pilot study

##### Abstract

**Background:** Mid-Regional-Pro-Adrenomedullin (MR-Pro-ADM) is a marker of severity in a wide spectrum of pathological conditions such as sepsis, and cardiovascular dysfunction. Its usefulness as a predictor of morbidity and mortality in surgical patients has yet to be elucidated. We examined the ability of preoperative MR-Pro-ADM in predicting Postoperative Requirement of Organ Support (PROS).

**Methods:** One centre, pilot, prospective observational cohort study, enrolling adult patients scheduled for major abdominal surgery. The accuracy of the MR-Pro-ADM to predict PROS was determined by area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) analysis. An univariate analysis was performed to identify the association of PROS and the MR-Pro-ADM value with the best combination of sensitivity and specificity. A multivariate analysis was performed to identify preoperative MR-Pro-ADM as independent risk factor for PROS.

**Results:** A total of 59 patients scheduled for major abdominal surgery were enrolled. The incidence of PROS was 13.6%. The association of MR-Pro-ADM levels with the incidence of PROS, was determined by an area under the ROC curve of 0.85 (95% CI: 0.74-0.96,  $p=0.002$ ). The preoperative value of MR-Pro-ADM with the best combination of sensitivity and specificity to predict PROS was 0.87 nmol/L. Patients with preoperative serum levels of MR-Pro-ADM  $\geq 0.87$  nmol/L had a significantly higher incidence of PROS (33.3% vs 4.9%,  $p=0.007$ ). MR-Pro-ADM  $\geq 0.87$  nmol/L was shown to be an independent risk factor for PROS ( $p=0.001$ ; OR 9.758; IC 1.73-54.78) in the multivariate analysis.

**Conclusion:** The preoperative serum level of MR-Pro-ADM may be a useful biomarker of perioperative risk and to predict postoperative requirement of organic support (PROS) in adult patients scheduled for major abdominal surgery.

© 2019 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La tasa de mortalidad asociada con la cirugía no se conoce con precisión. El estudio European Surgical Outcomes Study (EuSOS) realizado en 2011 con datos recopilados de aproximadamente 50.000 pacientes adultos después de cirugía no cardíaca con ingreso hospitalario de al menos 24 h, identificó una mortalidad del 4% en los primeros 60 días postoperatorios<sup>1</sup>.

La necesidad de soporte orgánico debido a la aparición de fallo orgánico postoperatorio, sigue siendo el principal precursor de muerte después de la cirugía<sup>2</sup>. Hasta el 9% de los pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor tiene necesidad de soporte orgánico postoperatorio (SOP), definido como la necesidad de terapia vasopresora, ventilación mecánica o terapia de reemplazo renal en el postoperatorio, correlacionándose con un aumento de la estancia en cuidados críticos, y además en una mayor mortalidad<sup>3</sup>.

Por estos motivos, es crucial la identificación preoperatoria de los pacientes en riesgo, para proponer estrategias alternativas de cuidados, basadas en la evidencia, y dirigidas a reducir la incidencia de eventos adversos mayores, fallo orgánico postoperatorio y mortalidad.

Para la identificación preoperatoria de los pacientes en riesgo, la práctica más extendida ha sido el uso de índices de riesgo (*scores*) cardiovascular, de los cuales el Índice de Riesgo Cardíaco Revisado (RCRi) es uno de los más recomendados<sup>4</sup> para predecir complicaciones cardiovasculares y mortalidad, aunque las estimaciones de riesgo individuales con *scores* rara vez son posibles, así que necesitamos otros métodos que permitan la estratificación del riesgo personalizado.

Los biomarcadores pueden mejorar el rendimiento de los *scores* de riesgo para predecir los principales eventos adversos y la mortalidad postoperatoria<sup>5</sup>.

Un biomarcador se define como una sustancia usada como indicador de un estado biológico, que puede medirse

y evaluarse objetivamente como indicador de procesos biológicos normales, de procesos patológicos o de respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica.

Por lo tanto, los biomarcadores se consideran fundamentales para una medicina basada en la evidencia, que ayude al proceso de toma de decisiones; mejorando la efectividad del tratamiento e incrementando la posibilidad de lograr el mejor resultado clínico para cada paciente<sup>6</sup>.

Los biomarcadores cardíacos, como el péptido natriurético cerebral (ProBNP), están particularmente bien estudiados y recomendados en las guías de riesgo cardiovascular para pacientes de cirugía no cardíaca<sup>4,7</sup>.

En nuestro entorno, Álvarez-Zurro et al. han publicado que en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, valores preoperatorios de ProBNP superiores a 300 pg/ml están asociados con una mayor probabilidad de complicaciones cardiovasculares y mortalidad en los primeros 30 días después de la cirugía no cardíaca<sup>8</sup>.

La región medial de la pro-adrenomedulina (MR-Pro-ADM) es un biomarcador cuyos niveles plasmáticos reflejan los niveles y la actividad de la adrenomedulina, un péptido sintetizado en varios tejidos, incluyendo hueso, corteza suprarrenal, riñón, pulmón, corazón y vasos. Los efectos biológicos de adrenomedulina son, entre otros, vasodilatación, inotropismo, natriuresis y broncodilatación.

La MR-Pro-ADM es un marcador de gravedad para un amplio espectro de situaciones patológicas como sepsis, neumonía, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o insuficiencia renal, y también es un marcador de estrés hemodinámico y disfunción cardiovascular con alto valor pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca. La elevación de sus niveles plasmáticos está asociada con la presencia de factores de riesgo cardiovascular y predice una mayor mortalidad en la población general<sup>9</sup>. Su interés radica en ser un marcador de salud global<sup>10</sup>, un biomarcador multidimensional que puede discriminar a aquellos pacientes con enfermedades más graves y peor esperanza de vida en poblaciones heterogéneas<sup>11,12</sup> y, a su vez, predecir y estratificar el fallo orgánico asociado con enfermedad infecciosa y no infecciosa<sup>9</sup>. Ha demostrado ser útil en pacientes diagnosticados de disfunción orgánica en enfermedades infecciosas como sepsis y otras, con niveles de la MR-Pro-ADM que son independientes del germen responsable de la enfermedad y, sin embargo, están relacionados con la magnitud del fallo orgánico y, por lo tanto, con la gravedad y el riesgo de muerte<sup>9</sup>.

La utilidad de la MR-Pro-ADM como predictor de SOP y de mortalidad en pacientes quirúrgicos aún no se ha dilucidado, pudiendo ser útil en este contexto por todo lo mencionado anteriormente.

El objetivo principal de nuestro trabajo fue determinar los niveles séricos preoperatorios de la MR-Pro-ADM en una muestra de pacientes adultos programados para cirugía abdominal mayor y analizar su relación con la incidencia de SOP. Como objetivos secundarios, analizamos la asociación de los niveles séricos preoperatorios de la MR-Pro-ADM con la estancia hospitalaria y la mortalidad a los 30 días y 6 meses después de la cirugía.

## Material y métodos

### Población de estudio

Estudio observacional prospectivo, realizado entre febrero y mayo de 2017 en el Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital (Presidente Dr. Francisco Abad), protocolo número 2.969 de 12 de enero de 2017.

En el estudio se reclutaron de forma consecutiva, pacientes adultos mayores de 18 años, programados para cirugía abdominal, clasificados como de riesgo alto o intermedio según el tipo de cirugía, de acuerdo con las guías para la evaluación y manejo cardiovascular en cirugía no cardíaca de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la Sociedad Europea de Anestesiología (ESA)<sup>4</sup>.

Todos los pacientes recibieron un consentimiento informado por escrito.

Los criterios de exclusión fueron: cirugía abdominal de riesgo bajo según la clasificación mencionada anteriormente, pacientes que no dieron su consentimiento informado y las cirugías no programadas.

### Medición de MR-Pro-ADM

Se recogieron muestras plasmáticas preoperatorias antes de la inducción de anestesia, para la cuantificación de la MR-Pro-ADM.

La medición fue hecha con tecnología Time Resolved Amplified Cryptato Emission (TRACE<sup>®</sup>, por su traducción al español Emisión de Criptato Amplificada con Resolución Temporal) utilizando un nuevo *sandwich* de inmunoanálisis (analizador KRYPTOR Compact Plus, BRAHMS, Hennigsdorf Alemania), con un límite de detección de 0,05 nmol/l.

### Variables del estudio

Se recogieron variables clínico-epidemiológicas clínicas preoperatorias como son la edad, el sexo, la clasificación ASA y el *score* RCRI. El índice de riesgo cardíaco revisado (RCRI) incluyó 6 variables: antecedentes de cardiopatía isquémica, antecedentes de insuficiencia cardíaca, antecedentes de enfermedad cerebrovascular, diabetes insulinodependiente y creatinina preoperatoria > 2 mg/dl.

Las variables postoperatorias recogidas incluyeron la necesidad de SOP, duración de la estancia hospitalaria y mortalidad a los 30 días y 6 meses. El SOP se definió como la presencia en los primeros 7 días después de la cirugía, de al menos una de las siguientes condiciones: necesidad de terapia vasopresora durante más de 6 h asegurando la ausencia de hipovolemia con una reposición adecuada de fluidos, necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva asegurándose de que no son necesarias debido a una sedación excesiva o en relación con la anestesia y necesidad de terapia de reemplazo renal.

### Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo de las variables cualitativas se calcularon las frecuencias, y para su comparación se utilizó la prueba  $\chi^2$  de Pearson con la corrección de Yates o la prueba no paramétrica exacta de Fisher cuando los valores esperados eran menores de 5. Para las variables cuantitativas se ha calculado la media con su desviación estándar (DE) y su comparación se ha realizado con la prueba t de Student. Se evaluó el rendimiento global de los niveles prequirúrgicos de MR-pro-ADM como predictor de la necesidad de SOP mediante el cálculo del área bajo de la curva receiver operating characteristic (AUROC). Para identificar un posible valor de corte preoperatorio de la MR-Pro-ADM predictivo de la necesidad de soporte orgánico postoperatorio, seleccionamos el valor, escogido de entre los valores de la MR-Pro-ADM de la curva ROC, con la mejor combinación de sensibilidad (S) y especificidad (E). Posteriormente se calcularon en nuestra población de estudio, el valor predictivo positivo (VPP), el valor predictivo negativo (VPN), la razón de verosimilitud positiva (RVP), la razón de verosimilitud negativa (RVN) y la probabilidad de diagnóstico correcto. Se realizó un análisis univariante para identificar la asociación del fallo orgánico postoperatorio con la clasificación ASA, el *score* RCRi y los valores de la MR-Pro-ADM, y se obtuvo la *odds ratio* (OR) y su intervalo de confianza del 95% para cada uno de ellos. A través de un análisis de regresión logística multivariante, se completó un modelo explicativo construido para determinar el conjunto de variables prequirúrgicas que mejor podrían explicar la probabilidad de necesitar soporte orgánico postoperatorio. Se basó en un modelo saturado que incluía todas las variables consideradas relevantes y aquellas que en el análisis bivariante se asociaron de manera estadísticamente significativa con la necesidad de soporte orgánico postoperatorio. Eliminando mediante una estrategia de exclusión por fases, las variables que no contribuían al modelo final.

El análisis de los datos se realizó con el *software* estadístico SPSS® versión 19.0 para Windows® y Epidat versión 4.2. Consideramos diferencias estadísticamente significativas aquellas con una  $p < 0,05$ .

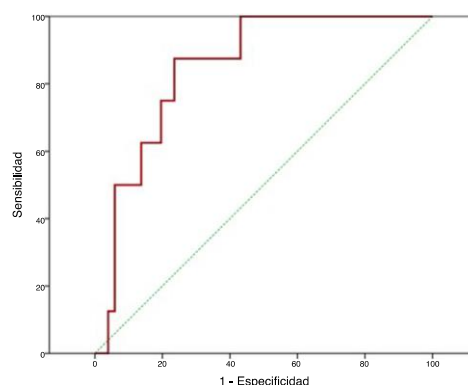
Seguimos la recomendación STROBE para estudios observacionales.

### Resultados

Un total de 59 pacientes fueron incluidos en el estudio, de los cuales el 57,6% ( $n = 34$ ) eran varones. La edad media fue de  $68 \pm 11$  años. La duración promedio de la cirugía fue de

**Tabla 1** Tipo de intervención quirúrgica

	Porcentaje	N.º
Cirugía de colón	62,7	37
Hepatobiliar	11,8	7
Cistectomía radical	8,5	5
Nefrectomía radical	6,8	4
Cirugía gastro-duodenal	5,1	3
Duodenopancreatectomía	5,1	3
Total	100	59



**Figura 1** Curva ROC para la MR-Pro-ADM preoperatoria y SOP.

**Tabla 2** Estudio de la capacidad predictiva de la MR-Pro-ADM  $\geq 0,87$  nmol/l

59 medidas	Valor	IC 95%
Sensibilidad	88%	80-96
Especificidad	77%	66-88
Valor predictivo positivo	33%	14-59
Valor predictivo negativo	95%	82-99
Razón de verosimilitud positiva	3,2	1,7-6,0
Razón de verosimilitud negativa	0,3	0,1-1,1

MR-Pro-ADM: región medial de la pro-adrenomedulina.

$237 \pm 123$  min. La *tabla 1* muestra los tipos de procedimientos quirúrgicos realizados.

La incidencia de SOP fue del 13,6% (8 pacientes), la estancia hospitalaria general fue de  $15 \pm 16$  días y la mortalidad fue del 5,1% (3 pacientes) a los 30 días y del 10,2% (6 pacientes) a los 6 meses. De los 8 pacientes con SOP, 6 pacientes (75%) requirieron terapia con vasopresores, 2 pacientes (25%) soporte respiratorio mecánico y ningún paciente requirió terapia de reemplazo renal.

Los niveles plasmáticos preoperatorios de la MR-Pro-ADM estuvieron en un rango de 0,41-4,60 nmol/l, con un valor medio de  $0,92 \pm 0,7$  nmol/l y una mediana de 0,75 nmol/l (intercuartil rango: 0,36).

La *figura 1* muestra la asociación de los niveles preoperatorios de la MR-Pro-ADM con la incidencia de SOP, obteniendo un área bajo la curva ROC de 0,85 (IC 95%: 0,74-0,96;  $p = 0,002$ ). El valor de la MR-Pro-ADM que combina una mejor sensibilidad y especificidad para la predicción de SOP fue de 0,87 nmol/l.

La *tabla 2* presenta los resultados de la capacidad predictiva de la MR-Pro-ADM  $\geq 0,87$  nmol/l como biomarcador de SOP que resulta en una buena sensibilidad y especificidad y un alto valor predictivo negativo.

El análisis univariante mostró que los pacientes con niveles séricos preoperatorios de MR-Pro-ADM  $\geq 0,87$  nmol/l tuvieron una incidencia significativamente mayor de SOP (33,3 vs. 4,9%;  $p = 0,007$ ) con un OR de 6,8 (IC 95%: 1,5-30,7). No se encontró asociación entre la necesidad de SOP

**Tabla 3** Análisis univariante de la asociación según los niveles de la MR-Pro-ADM

	MR-Pro-ADM < 0,87 (41 casos)	MR-Pro-ADM > 0,87 (18 casos)	Significación
Edad; años	66,6	70,8	p = 0,163
Sexo; % varones	41,5	44,4	p = 0,527
Cirugía; % colon	61,0	55,6	p = 0,457
Duración de la cirugía; min	227,7	256,9	p = 0,406
RCRi; % $\geq 2$	14,6	50	p = 0,006
ASA; % $\geq 3$	34,1	72,2	p = 0,007
Fallo orgánico; %	4,9	33,3	p = 0,007
Estancia hospitalaria; días	12,0	23,4	p = 0,011
Mortalidad un mes; %	0	16,7	p = 0,025
Mortalidad 6 meses; %	2,4	27,8	p = 0,008

MR-Pro-ADM: región medial de la pro-adrenomedulina; RCRi: riesgo cardíaco revisado.

y el score RCRi  $\geq 2$  (13,3 vs. 13,6%; p = 0,673), ni con la clasificación ASA  $\geq 3$  (22,2 vs. 6,3%; p = 0,080).

Analizamos la duración de la estancia hospitalaria y la mortalidad, observando una mayor duración de la estancia hospitalaria (23 vs. 12 días; p = 0,011) y una mayor mortalidad a los 30 días (16,7 vs. 0%; p = 0,025) y 6 meses después de la operación (27,8 vs. 2,4%; p = 0,008), en pacientes con niveles preoperatorios de MR-Pro-ADM  $\geq 0,87$  nmol/l (tabla 3).

De todas las variables prequirúrgicas estudiadas consideradas de riesgo, como edad, sexo, tipo de cirugía, ASA  $\geq 3$ , RCRi  $\geq 2$  y MR-Pro-ADM  $\geq 0,87$ , solo el valor de la MR-Pro-ADM prequirúrgico se mantuvo en el análisis multivariante como factor de riesgo independiente para SOP (OR: 9,8; IC 95%: 1,74-54,8).

## Discusión

En nuestro estudio piloto de pacientes adultos programados para cirugía abdominal mayor, la capacidad pronóstica preoperatoria de la MR-Pro-ADM como factor de riesgo independiente fue confirmada.

La cirugía abdominal mayor se asocia con una alta tasa de complicaciones tempranas como son la dehiscencia de la anastomosis, las infecciones, la hemorragia o complicaciones cardiovasculares, estando relacionadas con la aparición de SOP en hasta el 9% de los casos en una serie publicada por Dale et al.<sup>3</sup> sobre 6.441 pacientes sometidos a cirugía colorrectal. La aparición de estas complicaciones aumentó la duración de la estancia hospitalaria y la mortalidad.

En nuestra serie, la tasa de SOP fue del 13%, superior a la descrita por estos autores, posiblemente porque incluimos no solo la cirugía colorrectal sino también otras cirugías de alto riesgo<sup>4</sup> como la duodeno-pancreático, resección hepática y cistectomía total.

Los intervalos de referencia del laboratorio en la población sana están bien definidos para la MR-Pro-ADM lo que podría facilitar la interpretación preoperatoria de este biomarcador. Krintus et al.<sup>13</sup> han establecido, en una población de 506 adultos sanos, valores de referencia de la MR-Pro-ADM entre 0,21 y 0,57 nmol/l (percentiles: 2.5 y 97.5), con un valor promedio de 0,41 nmol/l. Aunque la edad avanzada, el aumento del índice de masa corporal, la disminución de la función renal o los antecedentes de tabaquismo, entre

otros factores, producen un aumento de las concentraciones plasmáticas de la MR-Pro-ADM, estos factores no influyeron sustancialmente en los intervalos de referencia; por lo tanto, estas concentraciones plasmáticas fueron recomendadas por los autores como valores de referencia en la población adulta sana.

El hecho de que los valores de la MR-Pro-ADM encontrados en nuestra serie (media:  $0,92 \pm 0,7$  nmol/l; mediana: 0,75 nmol/l) fueron más altos que los descritos, podría estar relacionado con el hecho de que nuestra serie era una población quirúrgica, con enfermedad oncológica y comorbilidad asociada.

El papel de la MR-Pro-ADM como predictor de morbi-mortalidad se ha estudiado en sepsis, pero en el contexto perioperatorio las referencias son escasas. En pacientes con sepsis, Andaluz-Ojeda et al.<sup>14</sup> observaron que un valor de MR-Pro-ADM inferior a 0,88 nmol/l puede permitir «descartar» la posibilidad de muerte en los 28 días posteriores al ingreso en una unidad de cuidados críticos. Más recientemente Elke et al.<sup>15</sup> demostraron para la MR-Pro-ADM, su utilidad para identificar la gravedad de la enfermedad y la respuesta del tratamiento a la sepsis, y Nierhaus et al.<sup>16</sup> para predecir el requerimiento de terapia de reemplazo renal en pacientes de cuidados críticos con sepsis.

En nuestro estudio piloto, el valor de corte de la MR-Pro-ADM con la mejor combinación de sensibilidad y especificidad para predecir la necesidad de SOP fue de 0,87 nmol/l. Este valor de corte podría ser potencialmente muy útil en el período perioperatorio para ayudar a estratificar a los pacientes. Igualmente puede ser útil para predecir la duración prolongada de la estancia hospitalaria, y la mortalidad, quizás asociadas con fallo orgánico, mejor que clasificaciones como ASA o RCRi.

Schoe et al.<sup>17</sup> estudiaron, en una muestra de 800 pacientes sometidos a cirugía cardíaca, la relación entre la mortalidad hospitalaria postoperatoria y los valores de la MR-Pro-ADM y otros biomarcadores (procalcitonina, CT-pro-endotelina-1, CT-pro-arginina vasopresina y MR péptido natriurético pro-atrial) obtenidos en las primeras 6-18 h postoperatorias. Un valor de la MR-Pro-ADM postoperatorio por encima de 3,2 nmol/l mostró una capacidad predictiva para mortalidad hospitalaria (OR: 68,9; IC 95%: 22,2-213,1) superior a cualquier otro biomarcador estudiado o a la puntuación Acute Physiology and Chronic Health Evaluation



(APACHE) obtenida en el momento de la admisión a la unidad de cuidados intensivos postoperatorios. También en el campo de patología cardíaca, Csordas et al.<sup>18</sup> han publicado una serie de 153 pacientes sometidos a implante transcáter de válvula aórtica (TAVI), en el que un nivel preoperatorio de la MR-Pro-ADM  $\geq 1,3$  nmol/l mostró una mayor capacidad predictiva de la mortalidad hospitalaria que la puntuación euroSCORE (31 vs. 4%;  $p < 0,01$ ). En cirugía no cardíaca, un estudio piloto publicado por Simon et al. en 2017<sup>19</sup> encontró que en pacientes sépticos ingresados en unidades de cuidados críticos después de una cirugía mayor, los niveles plasmáticos altos de adrenomedulina se asociaron con una mayor necesidad de vasopresores y mayor mortalidad a los 90 días. Finalmente, Golubović et al. en 2018<sup>20</sup>, en una población de 79 pacientes, programada para cirugía mayor no cardíaca, compararon la utilidad pronóstica de valores preoperatorios de troponina T y de la MR-Pro-ADM. La capacidad discriminativa pronóstica para la mortalidad postoperatoria fue mayor para la MR-Pro-ADM (AUC = 0,77;  $p = 0,01$ ), estableciendo un valor de corte de 0,85 nmol/l ( $S = 87,5\%$ ;  $E = 79,4\%$ ). Estos valores fueron muy similares a los encontrados en nuestra serie y corroboran la relevancia pronóstica de la MR-Pro-ADM preoperatoria en el paciente quirúrgico.

El objetivo final del nuevo concepto de medicina perioperatoria es promover una recuperación de alta calidad después de la cirugía<sup>21</sup>. Encontrar nuevos *scores* clínicos y/o biomarcadores, como la MR-Pro-ADM en nuestro estudio, debe usarse para ayudar a identificar pacientes con alto riesgo de desarrollar eventos adversos mayores durante todo el período perioperatorio. La asignación de los pacientes de alto riesgo a procesos de cuidados especiales, con protección perioperatoria de órganos, vigilancia estrecha e intervenciones específicas precoces, es probable que mejore los resultados más relevantes para el paciente, como son la discapacidad, la calidad de vida relacionada con la salud y la mortalidad.

Nuestros hallazgos deben evaluarse con precaución, ya que este es un estudio piloto, con un número de pacientes limitado y realizado en un solo centro hospitalario. Sin embargo, estos resultados preliminares nos han permitido realizar un estudio multicéntrico que podrá establecer con mayor precisión la capacidad pronóstica de MR-Pro-ADM en el paciente quirúrgico.

## Conclusiones

En cirugía no cardíaca de riesgo alto o intermedio, en la serie de este estudio, la incidencia de SOP es del 13%. El nivel sérico preoperatorio de la MR-Pro-ADM  $\geq 0,87$  nmol/l podría ser un buen predictor de SOP, y asociarse con una mayor estancia hospitalaria y una mayor mortalidad postoperatoria.

## Bibliografía

- Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, Pelosi P, Metnitz Ph, Spies C, et al. Mortality after surgery in Europe: A 7-day cohort study. *Lancet*. 2012;380:1059–65, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61148-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61148-9).
- Bartels K, Karhausen J, Clambey ET, Grenz A, Eltzschig HK. Perioperative organ injury. *Anesthesiology*. 2013;119:1474–89, <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0000000000000022>.
- Dale CD, McLoone P, Sloan B, Kinsella J, Morrison D, Puxty K, et al. Critical care provision after colorectal cancer surgery. *BMC Anesthesiology*. 2016;16:94–105, <http://dx.doi.org/10.1016/j.suronc.2004.08.006>.
- Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, Hert SD, et al. 2014 ESC/ESAGuidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol*. 2014;31:517–73.
- Planas A, Ramasco F. Search for biomarkers to identify surgical patients at high cardiovascular and perioperative mortality risk. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2017;64:547–9.
- Jankovic RJ, Markovic DZ, Sokolovic DT, Zdravković I, Sorbello M. Clinical indices and biomarkers for perioperative cardiac risk stratification: An update. *Minerva Anesthesiol*. 2017;83:392–401, <http://dx.doi.org/10.23736/S0375-9393.16.11545>.
- Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, Lyons K, McMullen M, Srinathan S, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients Who Undergo Noncardiac Surgery. *Can J Cardiol*. 2017;33:17–32.
- Álvarez Zurro C, Planas Roca A, Alday Muñoz E, Vega Piris L, Ramasco Rueda F, Méndez Hernández R. High levels of preoperative and postoperative N terminal B-type natriuretic propeptide influence mortality and cardiovascular complications after noncardiac surgery. A prospective cohort study. *Eur J Anaesthesiol*. 2016;33:444–9, <http://dx.doi.org/10.1097/EJA.0000000000000419>.
- Valenzuela-Sánchez F, Valenzuela-Méndez B, Rodríguez-Gutiérrez JF, Estella-García A, González-García MÁ. New Role of biomarkers: Mid regional pro-adrenomedullin, the biomarker of organ failure. *Ann Transl Med*. 2016;4:329–40, [10.21037/atm.2016.08.65](http://dx.doi.org/10.21037/atm.2016.08.65).
- Eggers KM, Venge P, Lindahl B, Lind L. Associations of Mid-Regional Pro-Adrenomedullin levels to cardiovascular and metabolic abnormalities, and mortality in an elderly population from the community. *Int J Cardiol*. 2013;168:3537–42, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.05.005>.
- Funke-Kaiser A, Havulinna AS, Zeller T, Appelbaum S, Jousilahti P, Vartiainen E, et al. Predictive value of midregional pro-adreno-medullin compared to natriuretic peptides for incident cardiovascular disease and heart failure in the population-based FINRISK 1997 cohort. *Ann Med*. 2014;46:155–62, <http://dx.doi.org/10.3109/07853890.2013.874662>.
- Peacock WF. Novel biomarkers in acute heart failure: MR-pro-adrenomedullin. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52:1433–5, <http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2014-0222>.
- Krintus M, Kozinski M, Braga F, Kubica J, Synniewska G, Panteghini M. Plasma midregional proadrenomedullin (MR-proADM) concentrations and their biological determinants in a reference population. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56:1161–8, <http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2017-1044>.
- Andaluz-Ojeda D, Bryant Nguyen H, Meunier-Beillard N, Cicuén-dez R, Quenot JP, Calvo D, et al. Superior accuracy of mid-regional proadrenomedullin for mortality prediction in sepsis with varying levels of illness severity. *Ann. Intensive Care*. 2017;7:15, <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-017-0238-9>.
- Elke G, Bloos F, Cameron Wilson D, Brunkhorst FM, Briegel J, Reinhart K, et al. The use of mid-regional proadrenomedullin to identify disease severity and treatment response to sepsis - a secondary analysis of a large randomised controlled trial. *Critical Care*. 2018;22:79, <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-018-2001-5>.

16. Nierhaus A, Bloos F, Cameron Wilson D, Elke G, Mey-bohm P. SepNet Critical Care Trials Group Predicting the requirement for renal replacement therapy in intensive care patients with sepsis. *Critical Care*. 2018;22:201, <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-018-2135-5>.
17. Schoe A, Schippers EF, Struck J, Ebmeier S, Klautz RJ, de Jonge E, et al. Postoperative pro-adrenomedullin levels predict mortality in thoracic surgery patients: Comparison with Acute Physiology and Chronic Health Evaluation IV Score. *Critical Care Med*. 2015;43:373–81, <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000000709>.
18. Csordas A, Nietlispach F, Schuetz P, Huber A, Müller B, Maisano F, et al. Midregional Proadrenomedullin Improves Risk Stratification beyond Surgical Risk Scores in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *PLoS One*. 2015;10:e0143761, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0143761>.
19. Simon TP, Martin L, Doemming S, Humbs A, Bruells C, Kopp R, et al. Plasma adrenomedullin in critically ill patients with sepsis after major surgery: A pilot study. *J Crit Care*. 2017;38:68–72, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.10.017>.
20. Golubović M, Janković R, Sokolović D, Čosić V, Maravić-Stojković V, Kostić T, et al. Preoperative Midregional Pro-Adrenomedullin and High-Sensitivity Troponin T Predict Perioperative Cardiovascular Events in Noncardiac Surgery. *Med Princ Pract*. 2018;27:278–84, <http://dx.doi.org/10.1159/000488197>.
21. Bollen Pinto B, Chew M, Lurati Buse G, Walder B. The concept of peri-operative medicine to prevent major adverse events and improve outcome in surgical patients. A narrative review. *Eur J Anaesthesiol*. 2019;36:1–15, <http://dx.doi.org/10.1097/EJA.0000000000001067>.